

Actualidad y perspectivas de los antimicrobianos naturales

News and perspectives of natural antimicrobials

Lianet Díaz Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8308-4857>

Yania Suárez Pérez² <https://orcid.org/0000-0003-2985-2656>

Annie Rubio Ortega¹ <https://orcid.org/0000-0001-8780-3081>

María del Carmen Travieso Novelles^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5672-349X>

¹Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). Mayabeque, Cuba.

²Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mcarmen@censa.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La resistencia de los microorganismos a los antibióticos constituye uno de los más graves problemas de salud, por lo que la búsqueda de principios activos antimicrobianos constituye una prioridad de la investigación global. En este sentido, las fuentes naturales (plantas, microorganismos, algas, entre otros.) resultan de gran interés por la gran diversidad de compuestos químicos o metabolitos secundarios que ofrecen y por las probadas propiedades antimicrobianas que poseen muchos de ellos.

Objetivo: Realizar una actualización de los antimicrobianos naturales (derivados de plantas y microorganismos) como potenciales principios activos para el enfrentamiento de la resistencia antimicrobiana.

Métodos: Investigación cualitativa a partir de la revisión sistemática de la literatura científica, como la Web de la Ciencia y Pubmed, sobre la base de palabras clave relacionadas con la resistencia antimicrobiana y su impacto negativo en la salud mundial, además de los avances en la investigación de los productos naturales en la solución a esta problemática.

Conclusiones: Las plantas y los microorganismos están entre los biorecursos más estudiados en la búsqueda de antimicrobianos eficaces y seguros para contribuir a la solución del gran problema que representa la resistencia antimicrobiana, por poseer una gran variedad de compuestos químicos y metabolitos secundarios con probadas propiedades frente a una gran variedad de patógenos (bacterias, hongos y virus). El manejo y uso sostenible de estas fuentes naturales son de alta prioridad con vistas a su aprovechamiento industrial sin afectar el medio ambiente.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana; plantas; metabolitos secundarios; microorganismos.

ABSTRACT

Introduction: The resistance of microorganisms to antibiotics is one of the most serious health problems, so the search for antimicrobial active ingredients is a priority in global research. In this sense, natural sources (plants, microorganisms, algae, among others.) are of great interest due to the large diversity of chemical compounds or secondary metabolites they offer and the proven antimicrobial properties that many of them have.

Objective: Update natural antimicrobials (derived from plants and microorganisms) as potential active ingredients for the fight against antimicrobial resistance.

Methods: Qualitative research based on the systematic review of scientific literature, such as the Web of Science and Pubmed, based on keywords related to antimicrobial resistance and its negative impact on global health, in addition to advances in the research of natural products in the solution to this problem.

Conclusions: Plants and microorganisms are among the most studied bioresources in the search for effective and safe antimicrobials to contribute to the solution of the great problem represented by antimicrobial resistance, because they have a wide variety of chemical compounds and secondary metabolites with proven properties against a wide variety of pathogens (bacteria, fungi and viruses). The management and sustainable use of these natural sources are of high priority with a view to their industrial use without affecting the environment.

Keywords: Antimicrobial resistance; plants; secondary metabolites; microorganisms.

Recibido: 08/06/2021

Aceptado: 14/07/2021

Introducción

El tratamiento de las infecciones se ha convertido en un fenómeno muy complejo, debido a la severidad de algunas enfermedades, el incremento de la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos convencionales, el mal uso de los antibióticos y la notable disminución en la aparición de nuevos agentes antibacterianos eficaces y seguros.⁽¹⁾ La resistencia antimicrobiana ha sido designada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana en este siglo, al constituir una de las mayores amenazas para la salud mundial.⁽²⁾

La búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana representa una prioridad en las investigaciones hoy en día. En los últimos años, se han sugerido varias estrategias para superar la resistencia de los microorganismos a los antibióticos convencionales, dentro de estas se encuentran los productos naturales debido a su gran biodiversidad y por la presencia de compuestos bioactivos. En este sentido, las investigaciones encaminadas a la obtención de extractos y compuestos biológicamente activos a partir de plantas⁽³⁾ han resultado muy promisorias debido a que las plantas contienen numerosos metabolitos secundarios a los que se les atribuye la actividad antimicrobiana, incluyendo la actividad sobre cepas resistentes a antibióticos.

La presente revisión sistemática tiene el objetivo de realizar una actualización de los antimicrobianos derivados de plantas como posibles candidatos promisorios para el enfrentamiento de la resistencia antimicrobiana.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura durante el año 2020, con la identificación de artículos originales relacionados con la resistencia antimicrobiana y su efecto negativo para la salud mundial y con la importancia que tienen las fuentes naturales como posibles antimicrobianos eficaces y seguros para la solución a esta problemática, en las que se destacan las plantas por la variedad de metabolitos secundarios que poseen.

La búsqueda de las referencias se llevó a cabo mediante la identificación de títulos y resúmenes de las siguientes bases electrónicas: Medline, la Colaboración Cochrane, Web de la Ciencia y PubMed, así como su revisión crítica por parte investigadores del presente estudio en forma independiente, los que identificaron las posibles publicaciones relevantes.

Los términos MeSH o palabras claves que se usaron para la estrategia de búsqueda electrónica fueron: *antimicrobial resistance*, *plants*, *secondary metabolites*, *patent*, *microorganism*. El idioma de los estudios se restringió a inglés y español y una vez seleccionados los artículos, se procedió a la extracción de la información.

Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana se produce cuando los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, sufren cambios que hacen que los medicamentos utilizados para curar las infecciones causadas por ellos dejen de ser eficaces y modifican su comportamiento y sensibilidad. Los microorganismos resistentes a la mayoría de los antimicrobianos se conocen como ultrarresistentes.⁽⁴⁾ La resistencia antimicrobiana es el término más amplio para la resistencia de diferentes tipos de microorganismos y abarca la resistencia a los medicamentos antibacterianos, antivirales, antiparasitarios y antimicóticos.⁽⁵⁾

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es uno de los ejemplos más comunes. Las bacterias poseen la capacidad de adaptación por lo que son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia, natural o intrínseca; adquirida; transmisible. Donde las dos últimas son las más importantes y consisten, fundamentalmente, en la producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos o en la aparición de modificaciones que impiden la llegada del fármaco al punto diana o en su alteración. Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas.^(6,7)

La resistencia es un fenómeno que aparece de forma natural con el tiempo, generalmente por modificaciones genéticas.⁽⁶⁾ Sin embargo, el proceso se acelera por el mal uso y el abuso de los antimicrobianos. Son los gérmenes, y no los seres humanos ni los animales, los que se vuelven resistentes.⁽⁷⁾ La existencia de millones de personas en el mundo que reciben cuidados hospitalarios y la alarmante amenaza que representa la resistencia antimicrobiana motivan a hacer un llamado a la población para tomar medidas urgentes. De no asumirse tales medidas no se podrá llegar a la denominada “era posantibiótica”, donde las infecciones serían mortales, a lo que se le suma la facilidad de desplazamiento de las personas, tanto en el ámbito nacional e internacional, que agravarían el problema debido a la diseminación de gérmenes resistentes.⁽⁸⁾

Un ejemplo de ello resulta un estudio realizado en los Estados Unidos de América (EUA) donde el tratamiento de la sepsis sin antibióticos, cuya incidencia es de 1,7 millones de adultos anualmente, conlleva a daños del tejido y órgano afectado y puede llevar a la muerte. Este estudio informó que en pacientes que padecen de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, más de 30 millones poseen un alto riesgo de contraer infecciones, con la consecuencia de que estos medicamentos puedan debilitar el sistema inmunológico. Igualmente, los trasplantes de órganos se realizan mediante una cirugía compleja con alta probabilidad de infecciones.⁽⁹⁾ En 2016 se realizaron más de 33 000 trasplantes de órganos con tratamientos antibióticos para la prevención de las infecciones. Más de 500 000 pacientes recibieron el tratamiento de la diálisis en 2016, con protección antibiótica para las infecciones.⁽⁹⁾

En 2017 hubo 1,2 millones de mujeres a las que se le realizó cesárea por lo que la prevención y el tratamiento de infecciones quirúrgicas no serían posibles sin los antibióticos eficaces. Los pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento del cáncer a menudo, se arriesgan a desarrollar una infección. Alrededor de 650 000 personas reciben la quimioterapia cada año y los antibióticos son necesarios para proteger a estos pacientes.⁽⁹⁾

La resistencia antimicrobiana es un problema multisectorial que comprende la interfaz entre los humanos, los animales y el medio ambiente, lo que apunta a la necesidad de aplicar el enfoque de “Una Salud” para mitigar su ocurrencia y unir los esfuerzos para garantizar la salud global como única vía de garantizar la salud humana, iniciativa asumida actualmente por todos los organismos internacionales involucrados.⁽⁴⁾

La colaboración tripartita entre la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la OMS, junto con las organizaciones del sector público y privado, comparten responsabilidades en la adopción de medidas mundiales contra la resistencia antimicrobiana.⁽⁴⁾ Por su parte, la FAO/OIE/OMS catalogan a los microorganismos resistentes transmitidos por los alimentos como un peligro biológico y un problema para la inocuidad de estos productos, y enfatizan en la necesidad de desarrollar una estrategia estructurada y coordinada con vistas tanto a analizar el riesgo como a prevenir los posibles daños que ocasiona la ingestión de dichos productos.⁽¹⁰⁾

La resistencia antimicrobiana hace que se incrementen los costos médicos, se prolonguen las estancias hospitalarias y aumente la mortalidad, como ha sucedido en los últimos años.⁽⁴⁾ Lo que se evidencia, claramente, cuando la FAO estimó que los costos económicos de la resistencia antimicrobiana suponen una disminución

entre el 2 % y el 3,5 % del producto interno bruto mundial, con un valor total de 100 billones de dólares para el 2050.⁽¹¹⁾ Se plantea que las infecciones por microorganismos resistentes a antibióticos tienen una ocurrencia de más de 2,8 millones cada año, y más de 35 000 personas se mueren como resultado.⁽⁹⁾

El taller de expertos FAO/OIE/OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos y el uso excepto en medicina humana de agentes antimicrobianos, celebrado en Ginebra, Suiza, en diciembre de 2003 (evaluación científica) y en Oslo, Noruega, en marzo de 2004 (opciones de uso), recomendó que la OIE elaborase una lista de agentes antimicrobianos de importancia crítica para la medicina veterinaria y que la OMS estableciese una lista similar para la medicina humana.⁽¹²⁾

En la Asamblea de la OMS llevada a cabo en el año 2015, se acordó la necesidad de un plan de acción global para combatir la resistencia antimicrobiana, que involucre a países en todas las regiones y que apunte a concientizar y educar sobre este problema, optimizar el uso de los antimicrobianos, reducir la incidencia de la infección hospitalaria y la diseminación de los microorganismos resistentes, así como asegurar la inversión sostenible para la lucha contra la resistencia antimicrobiana.⁽¹³⁾ Una de las acciones materializadas por la OMS fue la creación de un Sistema Mundial de Vigilancia a la Resistencia de los Antimicrobianos (GLASS, por sus siglas en inglés, *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*), con el objetivo de apoyar la aplicación del plan de acción mundial sobre la resistencia a estos medicamentos.⁽¹³⁾

En 2017, las naciones del Grupo de los 20 (G20) se comprometieron a intensificar la colaboración mundial sobre la resistencia antimicrobiana y examinar más a fondo las opciones para incentivar el mercado para acelerar la I + D (investigación y desarrollo) de nuevos antibióticos. Esto condujo al establecimiento del Centro de Colaboración Global de Investigación y Desarrollo sobre la Resistencia Antimicrobiana con el objetivo de promover un ecosistema de I+D que ofrezca tratamientos efectivos y asequibles.⁽¹⁴⁾

En 2019, el G20 renovó su compromiso con la I + D de antibióticos. El Grupo especial de Coordinación Interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (IACG, por sus siglas en inglés, *Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance*) convocado por el Secretario General de las Naciones Unidas, en su informe final, también identificó la necesidad para una mayor inversión en I + D de antibióticos y construir sobre modelos alternativos existentes para desarrollar nuevos antibióticos.⁽¹⁴⁾ Recientemente, se publicaron los primeros datos globales sobre la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, los cuales reflejan que los niveles de resistencia a algunas infecciones bacterianas graves son elevados.⁽¹³⁾

El GLASS confirmó la presencia generalizada de resistencia antimicrobiana en muestras de 500 000 personas de 22 países en las que se sospechaban infecciones bacterianas, informándose entre las bacterias resistentes más frecuentes a: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella* sp.⁽¹³⁾

Muchas investigaciones se han realizado, desde los últimos 30 años del siglo pasado hasta la actualidad, para conocer los mecanismos y causas que hacen posible esta resistencia y la creación de nuevos productos farmacéuticos (sintéticos y naturales) para hacerle frente.⁽⁴⁾ Pero el uso indiscriminado e irracional de estos fármacos por el hombre constituye la principal causa de la gravedad de la situación que hoy se presenta, por lo que la búsqueda de nuevos principios activos antimicrobianos constituye una prioridad de la investigación a nivel mundial.⁽⁷⁾

Enfermedades emergentes o reemergentes como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), el ébola, la tuberculosis y la malaria, entre otras infecciosas agravadas por la resistencia de múltiples microorganismos, continúan en la más alta prioridad y seguimiento por la OMS.⁽¹⁵⁾

El surgimiento de nuevas entidades de rápida transmisión y alta letalidad y morbilidad, como es el caso de SARS-CoV-2, movilizan a las instituciones sanitarias y científicas del orbe con vistas a disminuir las pérdidas humanas y encontrar soluciones terapéuticas eficaces y seguras.⁽¹⁶⁾ El uso de plantas medicinales y el conocimiento popular pueden ser estrategias en la lucha contra la COVID-19, al menos en la reducción de sus efectos en el sistema respiratorio.⁽¹⁷⁾ Aunque cabe destacar que no se conoce ninguna fruta, verdura, vegetal o planta medicinal que, por sí sola, pueda protegernos de esta enfermedad. Lo que sí se puede es lograr el consumo de estos productos en una dieta balanceada y reforzar el sistema inmunológico y así contrarrestar la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Las plantas que tradicionalmente se emplean como antimicrobianos tienen contenido en flavonoides, taninos, glicósidos, alcaloides diversos, compuestos fenólicos, entre otros, que le otorgan propiedades virucidas, inmunoestimulantes, broncodilatadoras y antipiréticas. Algunas de las más conocidas son: el orégano (*Origanum vulgare*), la salvia europea (*Salvia officinalis*), albahaca (*Ocimum basilicum*), el romero (*Salvia rosmarinus*), el tomillo (*Thymus vulgaris*), la echinácea (*Echinacea angustifolia*) y la verbena (*Verbena* sp.).⁽¹⁷⁾

Antimicrobianos de fuentes naturales

Los productos naturales, término genérico relacionado con el origen (botánico, animal, mineral, microorganismos, así como los metabolitos encontrados en la naturaleza) constituyen, históricamente, la fuente primaria a partir de la cual el hombre, desde la antigüedad, encuentra la cura para sus dolencias.⁽¹⁸⁾ Países como China e India sobresalen por sus culturas ancestrales sustentadas en la curación a base de los productos naturales.⁽¹⁹⁾

Registros fósiles revelaron que el ser humano que vivió hace 60 000 años en Mesopotamia (Irak), utilizaba una planta medicinal llamada Hollyhock (*Alcea rosea* L.), lo que indica que quizás la primera arma utilizada por los humanos antiguos contra las enfermedades fueron las plantas. Un ejemplo relacionado con la cultura americana es el primer antipalúdico, que toma su nombre al ser tratada con ella la condesa de Chinchón, virreina del Perú en el siglo XVII, denominando a la planta como *Chinchona officinalis* y su principio activo como quinina.⁽²⁰⁾

Actualmente, las tres principales vías de obtención de fármacos son la extractiva de fuentes naturales, la síntesis química y la biotecnología, que permite el hallazgo de moléculas mediante técnicas de ingeniería genética. Aunque la gran mayoría de los medicamentos actualmente registrados son obtenidos por síntesis química, muchos proceden de la naturaleza, en concreto de las plantas.⁽²⁰⁾

El origen de fármacos con potente acción antibacteriana data desde el aislamiento de la penicilina, por Fleming en 1928, a partir del hongo *Penicillium notatum*, y a partir de ese momento surgen otros antibióticos, que revolucionaron el control de las enfermedades infecciosas producidas por bacterias. Como, por ejemplo: la gramicidina y la triocidina, aislados de la bacteria del suelo *Bacillus brevis*. Posteriormente, el interés por esta mágica droga aumentó, lo que condujo a nuevas oleadas de antibióticos sintéticos.⁽²⁰⁾

Desde las últimas cuatro décadas y hasta ahora, los agentes antimicrobianos macrólidos (que originalmente eran aislados de varias especies del género *Streptomyces*), como son la actinomicina, la estreptomycinina, la neomicina, entre otros, se han utilizado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas, hasta la introducción en 1993 de antibióticos como la azitromicina y la claritromicina y más recientemente, las oxazolidinonas y lipopéptidos.⁽²⁰⁾ El descubrimiento de un principio activo (artemisinina) contra la malaria, enfermedad causada por una o por varias de las diferentes especies del género *Plasmodium* (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*), a partir de hojas de la planta *Artemisia annua* (familia Asteraceae);⁽²¹⁾ así como de la avermectina, aislada a

partir de *Streptomyces avermectilis*, activo contra el nemátodo causante de la oncocercosis, y sus análogos satisfacen sobremedida a la comunidad científica especializada en los productos naturales, ya que son sustancias naturales (plantas y microorganismos), que permitieron poner fin a la agonía de millones de personas afectadas por estos parásitos.⁽²²⁾

Desafortunadamente nuevas enfermedades infecciosas regresan, por ejemplo, brotes de *Escherichia coli* O157:H7, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*), *Salmonella* sp. y *Mycobacterium tuberculosis*. Por lo que la búsqueda de principios activos para enfrentar la resistencia antimicrobiana continúa, y numerosos son los hallazgos ejemplificados recientemente con los Premios Nobeles de Medicina y Fisiología del año 2015, que fueron otorgados a científicos de esta rama de la ciencia.⁽²³⁾

Los productos naturales continúan siendo la principal fuente de nuevas moléculas de alto valor biológico, con gran impacto en la industria farmacéutica. Sin embargo, menos del 10 % de estos recursos se les han estudiado sus actividades biológicas, aunque países como India, China, Italia, el Reino Unido, entre otros, destacan por sus éxitos en la obtención de medicamentos a partir de fuentes naturales, lo que a su vez conlleva al desarrollo de nuevas tecnologías de purificación y de formulación, en novedosos sistemas de entregas o liberación de los fármacos.⁽²⁴⁾

Entre las categorías farmacológicas con mejores resultados en el descubrimiento de nuevas entidades químicas, a partir de fuentes naturales, entre los años 1981 y 2014, se destacan los compuestos antivirales.⁽²⁵⁾ Numerosas son las investigaciones que se realizan encaminadas a la búsqueda de nuevos compuestos con actividades biológicas a partir de fuentes naturales, debido a las múltiples ventajas que ofrecen y al alto volumen de compuestos bioactivos que poseen las plantas. Las plantas producen más de 100 000 compuestos naturales de bajo peso molecular, conocidos como metabolitos secundarios, que se diferencian de los primarios en que no son esenciales para la vida de la planta.⁽²⁵⁾

Un considerable número de estudios se han encaminado a la evaluación de actividades antimicrobianas de extractos y aceites esenciales de plantas medicinales y aromáticas y su correlación con los principales metabolitos secundarios a los que se les atribuye la actividad.⁽²⁶⁾ Los aceites esenciales, son mezclas naturales usualmente formadas por numerosos metabolitos secundarios, que poseen probada actividad como antifúngicos, antivirales y antibacterianos, incluyendo la actividad sobre cepas resistentes a antibióticos.⁽²⁶⁾ Se ha propuesto que la acción antimicrobiana de los aceites esenciales se puede atribuir a su

capacidad no solo de afectar las membranas microbianas, sino de actuar también en el interior de la célula, y exhibir actividad inhibitoria sobre las propiedades funcionales de la célula.⁽²⁷⁾

En la tabla 1 se presenta una lista de compuestos bioactivos derivados de plantas con actividad antimicrobiana.

Tabla 1 -Compuestos con actividad antimicrobiana derivados de plantas

Especie botánica	Familia	Tipo de compuesto	Metabolitos secundarios activos	Actividad biológica	No. Referencia
<i>Carica papaya</i>	Caricaceae	Látex	Terpenoides, ácidos orgánicos y alcaloides	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Proteus mirabilis</i> .	(28)
<i>Cassia angustifolia</i>	Fabaceae	Extracto hidroalcohólico	Antraquinona-flavonoides y saponinas	<i>Salmonella typhi</i> <i>Escherichia coli</i>	(29)
<i>Cinchona sp.</i>	Rubiaceae	Quinina	Alcaloide	<i>Plasmodium spp.</i>	(30)
<i>Copaifera paupera</i>	Fabaceae	Diterpenos	Terpenos	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	(31)
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Fabaceae	Glabrol	Alcohol fenólico	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Helicobacter pylori</i>	(32)
<i>Hypericum perforatum</i>	Hypericaceae	Hipericina	Antraquinona	Virus de la bronquitis infecciosa	(33)

<i>Lawsonia inermis</i>	Lythraceae	Ácidogálico	Alcaloides	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(34)
<i>Matricaria chamomilla</i>	Asteraceae	Ácido antémico	Esteroides, Triterpenos, flavonoides, saponinas, taninos, alcaloides	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(35)
<i>Rheum emodi</i>	Polygonaceae	Revandchinona	Flavonoides, fenoles y esteroides	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacillus megaterium</i>	(36)
<i>Solanum americanm</i>	Solanaceae	Extractos alcohólicos	Flavonoides, alcaloides, esteroides o terpenoides libres, saponinas, taninos, glicósidos cardiotónicos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Aeromonas hydrophila</i>	(37)

Los avances tecnológicos provocaron un resurgimiento de la búsqueda de antibióticos a partir de productos naturales.⁽²⁴⁾ La biotransformación microbiana, el cocultivo microbiano, la minería del genoma, así como nuevas herramientas moleculares están entre las estrategias para encontrar nuevos candidatos a antibióticos.⁽¹⁵⁾ Las tres cuartas partes de los antibióticos disponibles provienen de los productos naturales. A pesar de los avances obtenidos, el descubrimiento de fármacos de productos naturales es laborioso y produce rendimientos decrecientes, en dependencia del grado de purificación, por lo que algunas industrias farmacéuticas reorientan la investigación activa en esta área.⁽³⁸⁾

Actualmente se conoce que algunas empresas que fueron las principales proveedoras de nuevas moléculas de antibióticos se retiraron a finales de los noventa, debido a los bajos rendimientos financieros, trayendo consigo que los programas de I + D de antibióticos se reorientaran a la farmacología mejorada para lograr una dosificación menos frecuente, en lugar de antibióticos innovadores, sin considerar las propiedades indeseables, como la toxicidad, de algunos productos

naturales. Hoy en día, solo unas pocas grandes empresas, como GlaxoSmithKline, Novartis, Merck y Roche participan activamente en la I + D de antibióticos, con muchos de los proveedores de antibióticos originales, por ejemplo: Bristol-Myers Squibb, Bayer y Eli Lilly.⁽³⁸⁾

En los últimos años, se observa un auge en las investigaciones preclínicas de productos naturales para diferentes usos terapéuticos, lo cual es un estímulo para el avance de las ciencias biomédicas, y se amplían las oportunidades, por la gran diversidad de nuevas moléculas y combinaciones. Las innovaciones químicas contribuyen al éxito para el desarrollo de productos naturales semisintéticos como la dalbavancina, de productos naturales novedosos como la omadaciclina, eravaciclina y plazomicina, y a nuevos inhibidores de β -lactamasas como el vaborbactam.^(39,40,41,42)

Otros candidatos se encuentran en fases de desarrollo clínico, mostrando resultados prometedores como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 -Selección de los antibióticos derivados de microorganismos que actualmente se encuentran en desarrollo clínico

Antibiótico (nombre comercial)	Compañía	Descripción	Fase clínica	Fuente de obtención	Referencia
Daptomicina	Cubist Pharmaceuticals (Lexington, MA, USA)	Inhibidor de la síntesis de la pared celular del lipopéptido cíclico. Aprobado para infecciones de piel y tejidos blandos con actividad contra MRSA y otras Bacterias grampositiva, ahora también registrada contra bacteriemia y endocarditis bacteriana.	Registrado	Saprótrofo del suelo <i>Streptomyces roseosporus</i>	(39)
Dalbavancina	Pfizer (New York; anteriormente Vicuron Pharmaceuticals)	Inhibidor de la síntesis de la pared celular del glucopéptido. Indicado para la piel e infecciones de tejidos blandos debido a MRSA y otras bacterias grampositivas	Registrado	Glucopéptido semisintético derivado de la vancomicina que se sintetiza de modo natural por <i>Nocardia orientalis</i>	(40)
Telavancina	Theravance (S. San Francisco, CA, USA)	Inhibidor de la síntesis de la pared celular del glucopéptido. Indicado contra complicaciones provocadas por infecciones de	Fase 3	Glucopéptido semisintético derivado de la vancomicina que	(41)

	YAstellasPharma (Colorado Springs, CO, USA)	piel y tejidos blandos y neumonía nosocomial debido a MRSA y otras bacterias grampositivas		se sintetiza de modo natural por <i>Nocardia orientalis</i>	
Oritavancina	Targanta Therapeutics (St. Laurent, QC, Canadá)	Inhibidor de la síntesis de la pared celular del glucopéptido sustituido con N-alquilo. Indicado contra infecciones de piel y tejidos blandos debido a MRSA y otras bacterias grampositivas	Registrado	Glucopéptido semisintético derivado de la vancomicina que se sintetiza de modo natural por <i>Nocardia orientalis</i>	(42)

Históricamente ha sido fuente de controversias la protección de los derivados de recursos naturales.^(38,39) Algunos autores consideran que la propiedad intelectual relacionada con los tratamientos y medicinas tradicionales, y otras propiedades explotables de plantas basados en conocimientos ancestrales de esas culturas, ha sido interés de empresas multinacionales, y han existido discusiones sobre qué se puede patentar o quién puede reclamar derechos de propiedad. Varios estudios informan sobre el interés de las grandes compañías farmacéuticas en la protección de recursos botánicos nativos de países de gran biodiversidad florística como la India, Brasil, entre otros.

En la tabla 3 se ejemplifican algunas investigaciones encaminadas a determinar el alto potencial de las plantas como agentes antimicrobianos.

Tabla 3 -Ejemplos de patentes y estudios de patentes a partir de plantas

Patente; nombre	Año	Referencia
EP3299026A1; Extracts made from seeds of <i>Aframomum</i> species and their use	2016	(43)
KR101818146B1; The composition of botanical preservatives which consist of White Willow Bark, Aspen Bark, <i>AzadirachtaIndica</i> Leaf and <i>AtremsiaAnnuae</i> extracts	2018	(44)
JP6626902B2; Antimicrobial herbal composition, method for producing and using the same	2019	(45)
Pharmaceutical perspective on bioactives from <i>Alstoniascholaris</i> : ethnomedicinal knowledge, phytochemistry, clinical status, patent space, and future directions.	2020	(46)
Jackfruit (<i>Artocarpusheterophyllus</i>): A Comprehensive Patent Review	2020	(47)

Perspectivas en la investigación de productos naturales antimicrobianos

Toda investigación y en particular la realizada en productos naturales es costosa. En muchos casos la actividad antimicrobiana se demuestra en los extractos crudos e incluso en determinadas fracciones avalado por el sinergismo de los distintos compuestos presentes. En otras ocasiones, la actividad está involucrada mayoritariamente con determinados compuestos químicos o metabolitos secundarios, por lo que los procesos de aislamiento, purificación e identificación encarecen los procesos de síntesis. El surgimiento de nuevas tecnologías de separación e identificación de compuestos de mayor sensibilidad y especificidad incrementan el impacto de las búsquedas.^(38,43,47)

Entre las técnicas más novedosas con el objetivo de identificación y aislamiento de nuevas especies antibacterianas se encuentra el *iChip*, para el cultivo de alto rendimiento de microorganismos ambientales, que permitió el descubrimiento de la bacteria gramnegativa *Eleftheria terrae*, la cual produce de manera natural una sustancia llamada teixobactina que presenta una muy potente actividad antibacteriana.⁽⁴⁸⁾ También se podrían activar rutas biosintéticas que conduzcan a la producción de nuevos metabolitos secundarios con actividad antibiótica. La metagenómica [análisis de los genomas del ácido desoxirribonucleico (ADN) de microorganismos en muestras ambientales] podría usarse para investigar la diversidad de metabolitos secundarios de organismos ambientales no cultivables.⁽³⁸⁾

Un proceso clave en el descubrimiento de fármacos de productos naturales es la inclusión de técnicas de desreplicación como la espectrometría líquida de la cromatografía-masa (siglas en inglés LC-MS), la espectrometría de masa (siglas en inglés MS), y la resonancia magnética nuclear (NMR por sus siglas en inglés) de análisis de carbono e hidrógeno y que aseguran la eliminación de compuestos caracterizados previamente y la elucidación y el descubrimiento de nuevas estructuras para ser utilizados en estudios posteriores.⁽³⁸⁾

Los estudios de bioprospección y el pesquijaje a través de análisis intensivos de las sustancias candidatas (HTS, por sus siglas en inglés, *High Throughout Screening*) favorece la profundización en los análisis de diversidad de estructuras de los compuestos estudiados y terapias novedosas.⁽³⁸⁾

Aspectos como la sostenibilidad de la materia prima de partida de origen botánico o microbiológica, y otros relacionados, como la variabilidad debido a las condiciones edafoclimáticas, la edad y las condiciones de los cultivos microbianos, así como la estabilidad, son importantes variables de estudio con la finalidad de

garantizar la reproducibilidad del proceso y la consistencia entre los lotes de los ingredientes activos.^(38,49)

La búsqueda de compuestos novedosos con actividad mejorada es otra arista de investigación en este tema. El diseño de análogos y sus rutas de síntesis mediante procesos de biotransformación enzimática, es hoy un campo promisorio en el estudio de los productos naturales. Igualmente, el empleo de herramientas bioinformáticas para el diseño de análogos con mejor actividad biológica, menor toxicidad, mayor estabilidad, para los estudios de modo de acción mediante la modelación de las nuevas estructuras con las dianas enzimáticas propuestas, entre otros estudios, ha tomado auge en los últimos tiempos.⁽⁴⁹⁾

El surgimiento de las nanotecnologías y específicamente la basada en procesos biológicos constituye una alternativa que está revolucionando los enfoques para el descubrimiento de nuevas nanoestructuras híbridas con impacto directo a nivel celular y el surgimiento de una nueva generación de sustancias antimicrobianas.⁽⁵⁰⁾ Aunque las investigaciones han mostrado un auge, cada vez mayor, y hoy se reconoce como un campo de futuro, el ciclo de desarrollo de un producto natural para estos fines, debe demostrar los requisitos que avalen la seguridad y eficacia de las nuevas propuestas.

Conclusiones

Las plantas y los microorganismos están entre los biorecursos más estudiados en la búsqueda de antimicrobianos eficaces y seguros para contribuir a la solución del gran problema que representa la resistencia antimicrobiana, por poseer una gran variedad de compuestos químicos y metabolitos secundarios con probadas propiedades frente a una gran variedad de patógenos (bacterias, hongos, virus, entre otros). El manejo y uso sostenible de estas fuentes naturales representan un aspecto de alta prioridad con vistas a su aprovechamiento industrial sin afectar el medio ambiente.

Referencias bibliográficas

1. Bello FZ, Cozme RY, Pacheco PY, Mejías MC, Gallart CA. Resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus coagulasa* positiva en cultivo de lesión en niños de Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zollo Marinello Vidaurreta. 2018 [acceso 06/08/2019];43(2). Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1277>

2. Quiñones PD. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Revista Cubana de Medicina Tropical. 2017 [acceso 20/07/2019];69(3):1-17. Disponible en: <http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/263>
3. Gupta D, Chauhan P. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Involving Extract of Plants of Different Taxonomic Groups. Journal of Nanomedicine Research. 2017;5(2):00110. DOI: [10.15406/jnmr.2017.05.00110](https://doi.org/10.15406/jnmr.2017.05.00110)
4. Serra MÁ. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2017 [acceso 26/10/2019];16(3):402-419. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>
5. Macri M, Rubinstein A, Kaler M, de la Mota L. Guía de medicamentos esenciales para el PNA antimicrobianos. República de Argentina: Cobertura Universal de Salud; 2017. p. 1-181
6. World Health Organization. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance Ginebra: WHO. [página de inicio en internet]. [acceso 02/05/2019]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/en/>
7. Fariña N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencia de la Salud. 2016;14(1):4-5. DOI: [10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005)
8. Angeles E. Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana ¿hacia dónde vamos? Revista Médica Herediana. 2018;29(7):3-4. DOI: [10.20453/mh.v29i1.3253](https://doi.org/10.20453/mh.v29i1.3253)
9. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2019 [acceso 23/09/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-antibiotic-resistance-threats-report-508.pdf>
10. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El plan de acción de la FAO sobre la Resistencia a los Antimicrobianos 2016-2020; 2016. p. 1-14 [acceso 22/07/2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/i5996s/i5996s.pdf>

11. Puig PY, Leyva CV, Aportela LN, Camejo JA, Tejedor AR. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de pescados y mariscos. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2019 [acceso 02/05/2020];18(3):500-12. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2440>
12. Organización Mundial de Sanidad Animal. Lista de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria. Francia: OIE; 2019. p. 1-9 [acceso 04/06/2020]. Disponible en: https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/MR/E_OIE_Lista_antimicrobianos_Julio2019.pdf
13. Travieso MC, Rubio OA, Pino PO. Las nanopartículas a partir de plantas como base para el diseño de nuevos antimicrobianos. Rev Cubana Farm. 2017 [acceso 09/05/2019];51(4):1-20. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/263/178>
14. World Health Organization. 2019 Antibacterial Agents in Clinical Development an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: WHO; 2019 [acceso 11/05/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240000193>
15. Abdalla MA, McGaw LJ. Bioprospecting of South African Plants as a Unique Resource for Bioactive Endophytic Microbes. Frontiers Pharmacology. 2018;9(456):1-18. DOI: [10.3389/fphar.2018.00456](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00456)
16. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, *et al.* Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020;10(5):766-88. DOI: [10.1016/j.apsb.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008)
17. Maldonado C, Paniagua ZN, Bussmann RW, Zentero RF, Fuentes AF. La importancia de las plantas medicinales, su taxonomía y la búsqueda de la cura a la enfermedad que causa el coronavirus (COVID-19). Ecología en Bolivia. 2020 [acceso 08/11/2020];55(1):1-5. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1605-25282020000100001&lng=es
18. Espada DL, Ferrer SA, Padró RL, Arias RL, León DL. *Dendropanax arboreus*: estudio fitoquímico de la savia del tronco. Revista Cubana de Química. 2020 [acceso 23/11/2020];32(1):74-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212020000100074&lng=es&tlng=es

19. Ahn K. The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. *BMB Reports*. 2017;50(3):111-16. DOI: [10.5483/bmbrep.2017.50.3.221](https://doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.3.221)
20. Sierra BE, León PM. Terapia antibacteriana : origen y evolución en el tiempo. *Rev Méd Electrón*. 2019 [acceso 02/05/2020];41:1300-09. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000501300
21. Tambo E, Khater EI, Chen J, Bergquist R, Zhou X. Nobel prize for the artemisinin and ivermectin discoveries : a great boost towards elimination of the global infectious diseases of poverty. *Infectious Diseases of Poverty*. 2015;4(58):1-8. DOI: [10.1186/s40249-015-0091-8](https://doi.org/10.1186/s40249-015-0091-8)
22. Su X, Miller LH. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*. 2015;58(11):1175-79. DOI: [10.1007/s11427-015-4948-7](https://doi.org/10.1007/s11427-015-4948-7)
23. Shen B. A New Golden Age of Natural Products Drug Discovery. *Cell*. 2015;163(6):1297-1300. DOI: [10.1016/j.cell.2015.11.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.031)
24. Jackson N, Czaplewski L, Piddock LJ V. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73:1452-59. DOI: [10.1093/jac/dky019](https://doi.org/10.1093/jac/dky019)
25. Chassagne F, Samarakoon T, Porras G, Lyles J, Dettweiler M, Marquez L, *et al*. A Systematic Review of Plants with Antibacterial Activities: A Taxonomic and Phylogenetic Perspective. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11:1-29. DOI: [10.3389/fphar.2020.586548](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586548)
26. Rubio OA, Travieso NMC, Riverón AY, Martínez VA, Peña RJ, Espinosa CI, *et al*. Actividad antibacteriana de aceites esenciales de plantas cultivadas en Cuba sobre cepas de *Salmonella enterica*. *Rev Salud Anim*. 2018 [acceso 09/09/2019];40(3):1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2018000300004&lng=es
27. Belén VM, Serra M, Andreatta AE. Actividad antimicrobiana de diversos aceites esenciales en bacterias benéficas ,patógenas y alterantes de alimentos antimicrobial. *Revista Tecnología y Ciencia*. 2020;92(37):92-100. DOI: [10.33414/rtyc.37.92-100.2020](https://doi.org/10.33414/rtyc.37.92-100.2020)
28. Chandrasekaran R, Gnanasekar S, Seetharaman P, Keppan R, Arockiaswamy W, Sivaperumal S. Formulation of *Carica papaya* latex-functionalized silver nanoparticles for its improved antibacterial and anticancer applications. *Journal of Molecular Liquids*. 2016;219:232-38. DOI: [10.1016/j.molliq.2016.03.038](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.03.038)

29. Untol PR, Zavaleta EG, Saldaña JJ, Blas CW. Efecto in vitro de extractos hidroalcohólicos de *Mangifera indica*, *Tamarindus indica* y *Cassia angustifolia* sobre el crecimiento de *Salmonella typhi* y *Escherichia coli*. Arnaldoa. 2019;26(2):713-24. DOI: <https://doi.org/10.22497/arnaldoa.262.26213>
30. Maldonado C, Barnes CJ, Cornett C, Holmfred E. Phylogeny Predicts the Quantity of Antimalarial Alkaloids within the Iconic Yellow *Cinchona* Bark (Rubiaceae: *Cinchona calisaya*). Frontiers in Plant Science. 2017;8(391):1-16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.0039>
31. Moromi NH, Ramos PD, Villavicencio GJ, Martínez CE, Mendoza RA, Chavez AE, et al. Estudio in vitro del Efecto Antibacteriano de la Oleorresina de *Copaifera reticulata* y el Aceite Esencial de *Origanum majoricum* Frente a *Streptococcus mutans* y *Enterococcus Faecalis* Bacterias de Importancia en Patologías Orales. International Journal of Odontostomatology. 2018 [acceso 02/10/2020];12(4):355-61. Disponible en: http://www.ijodontostomatology.com/wp-content/uploads/2018/12/2018_v12n4_004.pdf
32. Pastorino G, Cornara L, Rodrigues F, Oliveira MB. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. Phytotherapy Research. 2018;32:2323-39. DOI: [10.1002/ptr.6178](https://doi.org/10.1002/ptr.6178)
33. Chen H, Muhammad I, Zhang Y, Ren Y, Zhang R, Huang X, et al. Antiviral Activity Against Infectious Bronchitis Virus and Bioactive Components of *Hypericum perforatum* L. Frontiers in Pharmacology. 2019;10(1272):1-22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01272>
34. Al-Snafi AE. A review on *Lawsonia inermis* : a potential medicinal plant. International Journal of Current Pharmaceutical Research. 2019;11(5):1-13. DOI: [10.22159/ijcpr.2019v11i5.35695](https://doi.org/10.22159/ijcpr.2019v11i5.35695)
35. Aballa RM, Elfadil AA. Antibacterial Activity and Phytochemical Constituents of *Cinnamomum verum* and *Matricaria chamomilla* from Sudan. Bio Bulletin. 2016;2(2):08-12.
36. Malik MA, Bhat SA, Rehman MU, Sidique S, Akhoun ZA, Shrivastava P. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Rheum emodi* (Rhubarb) rhizomes. The Pharma Innovation Journal. 2018 [acceso 03/10/2019];7(5):17-20. Disponible en: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2018/vol7issue5/PartA/7-4-126-289.pdf>

37. Heredia OC, Orozco GM, Pérez RC, Martín GD. Actividad antibacteriana de extractos alcohólicos de hojas de *Solanum dolichosepalum* (Bitter). Informador Técnico. 2019;83(2):121-30. DOI: [10.23850/22565035.2061](https://doi.org/10.23850/22565035.2061)
38. Jackson N, Czaplewski L, Piddock LJ. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73:1452-59. DOI: [10.1093/jac/dky019](https://doi.org/10.1093/jac/dky019)
39. Uribe MS, Durán LM, Caraballo MR. Evaluación de la actividad *in vitro* de combinaciones antibacterianas frente a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Rev Cubana Farm. 2020 [acceso 22/11/2020];53(1):1-16. Disponible en: www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/109
40. Fajardo CA, Urbietta SE, Gallego MC. Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos. Farmacia Hospitalaria. 2017;41(5):642-3. DOI: [10.7399/fh.10800](https://doi.org/10.7399/fh.10800)
41. Battaglini D, Motos A, Li Bassi G, Yang H, Pagliara F, Yang M, *et al.* Efficacy of telavancin in comparison to linezolid in a porcine model of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020;16;65(1):e01009-20 DOI: [10.1128/AAC.01009-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01009-20)
42. Hise NW Van, Chundi V, Didwania V, Anderson M, Mckinsey D, Roig I, *et al.* Treatment of acute osteomyelitis with once weekly Oritavancin: A two year , multicenter, retrospective study. Drugs - Real World Outcomes. 2020 [acceso 02/10/2020];7(1):41-5. DOI: [10.1007/s40801-020-001957](https://doi.org/10.1007/s40801-020-001957)
43. Koch E, Vogel S, inventors. Dr Willmar Schwabe GmbH and Co KG assigne. Extracts made from seeds of *Aframomum* species and their use. European Patent Office patent EP3299026A1. 2016. 22 sep. 2016 [acceso 22/10/2020] Disponible en: <https://patents.google.com/patent/EP3299026A1/en>
44. Seongpil K, Myung-seon K, Hee-sun K, Seul J, inventors. The composition of botanical preservatives which consist of White Willow Bark, Aspen Bark, *Azadirachta Indica* Leaf and *Atremisia Annu*a extracts. South Korea patent KR101818146B1. 01 dic. 2018. [acceso 22/10/2020]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/KR101818146B1/en>
45. Bunka D, Hikari SD, Hikari SR, inventors. Antimicrobial herbal composition, method for producing and using the same. Japan patent JP6626902B2. 2019. 25 dic. 2019 [acceso 22/10/2020]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/JP6626902B2>

46. Pandey K, Shevkar C, Bairwa K, Kate AS. Pharmaceutical perspective on bioactives from *Alstoniascholaris*: ethnomedicinal knowledge, phytochemistry, clinical status, patent space, and future directions. *Phytochemistry Reviews*. 2020;19:191-233. DOI: [10.1007/s11101-020-09662-z](https://doi.org/10.1007/s11101-020-09662-z)
47. Mandhare A, Banerjee P, Pande A, Gondkar A. Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*): A Comprehensive Patent Review. *Current Nutrition & Food Science*. 2020;16(5):644-65. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573401315666190730120759>
48. Matthew WC. Teixobactin: a novel anti-infective agent. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019 [acceso 06/02/2020];17(1):1-3. DOI: [10.1080/14787210.2019.1550357](https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1550357)
49. Roggia RA, Menezes BP, Mateus MI, Rejame AA, Mayumi NV, Rodrigues DA, et al. Flavones biotransformation of citrus by-products improves antioxidant and ACE inhibitory activities in vitro. *Food Bioscience*. 2020 [acceso 22/10/2020]. DOI: [10.1016/j.fbio.2020.100787](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100787)
50. Nahar K, Aziz S, Shahriar BM, Haque MA, Al-Reza S. Synthesis and characterization of Silver nanoparticles from *Cinnamomum tamala* leaf extract and its antibacterial potential. *International Journal Nanomedicine Dimensional*. 2020 [acceso 22/03/2020];11(1):88-98. Disponible en: http://www.ijnd.ir/article_667484.html

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Lianet Díaz Pérez: análisis formal; investigación; recursos; software; redacción - borrador original.

Annie Rubio Ortega: análisis formal; investigación; software; redacción - borrador original

Yania Suárez Pérez: conceptualización; curación de datos; análisis formal; investigación; supervisión; validación; redacción - borrador original.

María del Carmen Travieso Novelles: conceptualización; curación de datos; adquisición de fondos; investigación; metodología; administración de proyecto; recursos; supervisión; validación; visualización; redacción - revisión y edición.

Financiación

La presente revisión se realizó en el marco del Proyecto PN3-5-1 del Programa Nacional de Nanociencia y Nanotecnología del Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) de Cuba.