

Actividad antimicrobiana de polifenoles extraídos de frutos de diferentes especies del género *Vaccinium*

Antimicrobial activity of polyphenols extracted from fruits of various species of the genus *Vaccinium*

Natalia Andrea Rico García¹ <https://orcid.org/0000-0002-2242-423X>

Wilfred Espinosa Manrique² <https://orcid.org/0000-0002-8944-4593>

Diana Paola López Velandia^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5408-6140>

¹Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud. Tunja - Boyacá, Colombia.

²Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Grupo de Investigación Núcleo. Boyacá, Colombia.

*Autor de correspondencia: dplopez@uniboyaca.edu.co

RESUMEN

Introducción: El género *Vaccinium* pertenece a la familia *Ericaceae* y tiene polifenoles, minerales y un buen porcentaje de fibras (pectina celulosa). Estos compuestos han mostrado tener propiedades antioxidantes, antitumorales, antiinflamatorias y antimicrobianas.

Objetivo: Describir la actividad antimicrobiana de los compuestos polifenólicos de diferentes especies del género *Vaccinium*.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases BVS, Journals, Google Scholar, Ovid, NCBI y MEDLINE. Para la búsqueda se emplearon las palabras clave: *Vaccinium*, *anti-bacterial agents*, *polyphenols* y *medicinal plants*, y se emplearon operadores booleanos.

Resultados: Se pudo identificar mediante la revisión que las diferentes especies del género *Vaccinium* presentan varios compuestos polifenólicos con actividad antimicrobiana, en particular la generada por las proantocianidinas. Estas reportaron mayor actividad inhibitoria frente a diversos microorganismos patógenos.

Conclusiones: Se comprobó que el género *Vaccinium* posee una alta variedad de componentes polifenólicos que brindan características de uso terapéutico para el manejo de ciertas enfermedades e infecciones en el ser humano, las cuales podrían ser usadas como alternativa terapéutica.

Palabras clave: arándanos; antibacterianos; polifenoles; plantas medicinales.

ABSTRACT

Introduction: The genus *Vaccinium*, of the family Ericaceae, contains polyphenols, minerals and a large percentage of fibers (cellulose pectin). These compounds have been shown to have antioxidant, antitumor, antiinflammatory and antimicrobial properties.

Objective: Describe the antimicrobial activity of polyphenolic compounds contained in various species of the genus *Vaccinium*.

Methods: A bibliographic review was conducted in the databases VHL, Journals, Google Scholar, Ovid, NCBI and MEDLINE, using the key terms *Vaccinium*, *anti-bacterial agents*, *polyphenols* and *medicinal plants*, or combinations thereof using Boolean operators.

Results: The review found that the various species of the genus *Vaccinium* contain several polyphenolic compounds with antimicrobial activity, mainly due to the presence of proanthocyanidins, whose inhibitory activity is most notable against a number of pathogenic microorganisms.

Conclusions: It was established that the genus *Vaccinium* contains a large variety of polyphenolic components displaying therapeutic properties for the management of certain human diseases and infections. They could therefore be used as treatment alternatives.

Keywords: bilberries; antibacterials; polyphenols; medicinal plants.

Recibido: 20/06/2019

Aprobado: 18/11/2021

Introducción

El género *Vaccinium* de la familia *Ericaceae* y subfamilia *Vaccinioideae* es una especie cosmopolita, con más de 4500 especies a nivel mundial con predominio en el hemisferio norte, principalmente en Centroamérica y el norte de Suramérica.^(1,2) Las especies de *Vaccinium* tienen importancia comercial, provienen de zonas silvestres templadas y tropicales,⁽³⁾ por lo general de suelos ácidos, arenosos, con turba o materia orgánica, y producen unos frutos comestibles de sabor dulce o agrio.⁽⁴⁾

El fruto tiene grandes cantidades de polifenoles, de proantocianidinas (PAC), un alto contenido de minerales, y buen porcentaje de fibras y pectina celulosa. También se le han atribuido efectos frente a la inflamación, para disminuir factores de riesgo asociados a síndromes metabólicos y para ayudar en la prevención de enfermedades cardíacas. Posee propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antitumorales y antiinflamatorias.^(5,6)

Las antocianinas son compuestos polifenólicos del *Vaccinium*, las cuales cumplen la función de neutralización de radicales libres. Estos últimos son moléculas inestables que buscan robar electrones de moléculas estables, lo que provoca daños en el ADN, acelera el envejecimiento, fomenta el surgimiento de enfermedades que se generan por el estrés, la mala nutrición y otros hábitos de vida no saludables. Las antocianinas ayudan ofreciéndoles sus propios electrones, con lo que reducen al mínimo el riesgo de oxidación del ADN y otras moléculas.⁽⁴⁾

Por otro lado, en las hojas del fruto, dado las cantidades de flavonoides derivados de la quercetina (taninos, ácidos triterpénicos, ácidos fenólicos, leucoantocianidinas, cromo, cafeicas, clorogénicas, ácido p-cumárico, ácido ferúlico y ácidos fenólicos) presentan un alto potencial antioxidante y antimicrobiano.^(5,7,8,9)

En cuanto a su distribución y usos, las especies más conocidas son: *Vaccinium myrtillus* (blueberry en Europa), empleada como complemento medicinal y en confituras, *Vaccinium macrocarpon* (cranberry norteamericana), usada tradicionalmente como alimento medicinal para tratar y prevenir las infecciones del tracto urinario (ITU),⁽¹⁾ *Vaccinium corymbosum* (arándano alto o americano), *Vaccinium ashei* (arándano ojo de conejo, *rabbiteye*), *Vaccinium angustifolium* (arándano bajo, *lowbush*), *Vaccinium meridionale* Sw. (agraz),⁽³⁾ *Vaccinium floribundum* Kunt. (arándano de la sierra ecuatoriana), *Vaccinium distichum* *Vaccinium crenatum* (arándano de las provincias de Azuay y Loja ecuatoriana)⁽¹⁾ y el *Vaccinium oxycoccus* (arándano popular),⁽¹⁰⁾ entre otras.

Durante miles de años las plantas han sido empleadas a nivel mundial para prevenir enfermedades y evitar eventos adversos generados por el uso de medicamentos convencionales.⁽¹¹⁾ El género *Vaccinium* presenta algunos compuestos polifenólicos que podrían ser utilizados como estrategia alternativa en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas por medio de bebidas naturales a base de sus frutos.⁽¹²⁾ Contribuiría en la posible disminución de los costos en el manejo del cuidado a la salud, la prevención y los tratamientos frente a la inversión en ayudas terapéuticas costosas para mejorar el estado de su salud y la calidad de vida de las personas.^(3,7,13,14)

Los frutos del género *Vaccinium* han sido de gran importancia y estudio para investigadores dado su alto contenido de polifenoles como metabolitos secundarios. Dentro de ellos las PAC, en especial las tipo A que están directamente relacionadas la actividad antimicrobiana.⁽⁴⁾ Adicionalmente, existen estudios científicos sobre el uso de extractos del género *Vaccinium* junto con microorganismos probióticos, que dada su asociación potencializan y favorecen sus efectos terapéuticos naturales, siendo éstos más eficaces y útiles en la alteración e inhibición de agentes patógenos, precursores de infecciones.^(6,12) Investigadores interesados en el estudio de plantas han reportado alteraciones de algunos factores de virulencia de microorganismos patógenos que benefician la salud humana fomentando las investigaciones que involucran diferentes especies del género *Vaccinium* y sus mecanismos de acción en las actividades antimicrobianas.⁽¹⁵⁾

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente estudio fue describir la actividad antimicrobiana de los compuestos polifenólicos de diferentes especies del género *Vaccinium*.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre diferentes especies del género *Vaccinium* y el uso terapéutico con efecto antibacterial que tienen sus compuestos naturales. Para la búsqueda se usaron las bases de datos Biblioteca Virtual de Salud (BVS), Free Medical Journals, Ovid, National Center for Biotechnology Information (NCBI) y MEDLINE. Los conceptos centrales fueron validados en las plataformas virtuales de Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Se emplearon las palabras clave *Vaccinium*, *anti-bacterial agents*, *polyphenols*, *medicinal plants*. Se utilizaron combinaciones con los

algoritmos de búsqueda de palabras en inglés como: *antibacterial agents* y *Vaccinium*, use *antibacterial agents*, *Vaccinium* y polyphenols; y *antibacterial agents*, *medicinal plants* y *antibacterial agents*.

Actividad antimicrobiana de polifenoles

Los polifenoles del género *Vaccinium* son compuestos bioactivos secundarios que se encuentran de forma natural en los frutos del género *Vaccinium* (*Vaccinium meridionale* Swartz, *Vaccinium corymbosum*, *Vaccinium uliginosum*, *Vaccinium macrocarpon*, entre otras).⁽⁸⁾ Se utilizan como protección de patógenos o factores externos ambientales. Debido a sus características antioxidantes estos compuestos han demostrado tener efectos positivos en la salud humana.⁽¹⁾ Los elementos estructurales (anillos fenólicos), determinan las clases y subclases. Dentro de las más comunes están los flavonoides, los lignanos, los estilbenos, los ácidos fenólicos y los alcoholes fenólicos, compuestos presentes más que todo en estos frutos.^(13,14) Además, poseen minerales, vitaminas, azúcares y lípidos que ayudan a potencializar sus efectos benéficos.⁽¹⁾ Por otro lado, la actividad antimicrobiana *in vitro* de los polifenoles demuestra la acción directa y la supresión de microorganismos como virus, hongos y bacterias (Tabla 1).^(14,16)

Relación de los polifenoles del género *Vaccinium* con actividad antibacteriana

EL fruto del género *Vaccinium* tiene un color negro, el cual está directamente relacionado con la presencia de polifenoles y tiene a su vez una alta capacidad antioxidante.⁽¹⁶⁾ Las PAC, es uno de los polifenoles de sumo interés para los investigadores, debido a su efecto de anti-adhesión. El mismo está dado por la interferencia de la adhesión fimbrial bacteriana,⁽¹⁷⁾ mecanismo que afecta la patogenicidad de la bacteria y en algunos casos menos comunes previenen la formación de úlceras como las producidas por *Helicobacter pylori*.⁽⁷⁾ Su acción inhibitoria también depende de la especie bacteriana y el mecanismo de defensa para evadir el ataque de ciertos compuestos.⁽¹⁸⁾ Existen varios compuestos polifenólicos con actividad antimicrobiana. Entre estos están los flavonoides, Flavan-3-ol y los taninos, siendo

estos últimos los de mayor importancia gracias a su amplio espectro en comparación con otros polifenoles. Son capaces de eliminar una serie de factores de virulencia como la inhibición bacteriana a partir de la formación de biopelículas o con la interferencia de algunas glicoproteínas de membrana.⁽¹⁹⁾ Adicionalmente tienen la capacidad de inhibir la secreción de algunos factores de virulencia que presentan las bacterias tales como las toxinas, las cuales interfieren dentro de la respuesta inmune que desarrolla el huésped. La presencia de este tipo de metabolitos permite desarrollar alternativas terapéuticas innovadoras para el tratamiento de diversas infecciones microbianas.^(11,20)

Las PAC, también conocidas como los taninos condensados, se encuentran principalmente en los frutos de los arándanos. Se diferencian de los demás polifenoles dada su estructura polimérica que la hace el ingrediente activo en el extracto de frutos del género *Vaccinium* (Fig. 1).^(14,20) Son flavonoides poliméricos de catequinas, unidades generalmente unidas entre sí por enlaces C-C interflavan que ocurren entre la posición C4 de la unidad superior y la posición C6 o C8 de la unidad inferior.^(13,21) Las proantocianidinas han sido clasificadas en dos tipos básicos: PAC tipo A, que se encuentran en los arándanos y los PAC tipo B, en manzanas, uvas, chocolates, entre otros.⁽¹⁰⁾

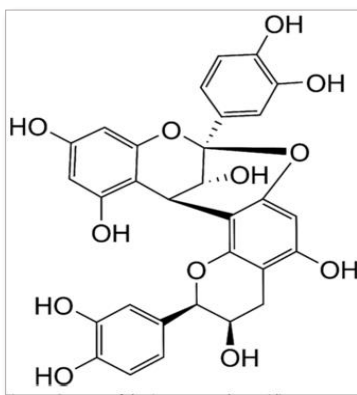


Fig. 1 - Estructura de monómero de proantocianidina tipo A.

Las PAC tipo A, al tener un enlace doble o único que une dos unidades de flavonol en su estructura, posee algunas propiedades biológicas inhibe el crecimiento de algunos agentes patógenos, afectan la membrana citoplasmática y la permeabilidad de la célula e interfieren en el metabolismo microbiano.⁽²²⁾ Adicionalmente, las PAC son quelantes de hierro, lo que

indica un daño directo en la función normal de las bacterias, lo que provoca fallas en la adherencia y la formación de biopelículas.⁽²³⁾

Tabla 1 - Clasificación de microorganismos susceptibles a los diferentes compuestos polifenólicos⁽²⁴⁾

Compuesto polifenolifénolico	Actividad	Microorganismos susceptibles
Flavan-3-OL flavonoides	Antibacterial, Antiviral y antifúngica	Bacterias (<i>V. cholerae</i> , <i>S. mutans</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>H. pylori</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>P. oralis</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. melaninogenica</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>C. pneumonia</i>) Virus (<i>Adenovirus</i> , <i>Enterovirus</i> , <i>Flu virus</i>) Hongos (<i>Candida albicans</i> , ⁽²⁵⁾ <i>Microsporum gypseum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton rubrum</i>) ^(26,27)
Tanino condensado	Antibacterial y antiviral	Bacterias (<i>S. mutans</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>) Virus (<i>virus influenza A, type -1 herpes virus simple</i>) ^(17,28,29,30)
Tanino hidrolizables	Antibacterial, antiviral y antifúngica	Bacterias (<i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>E. coli</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Listeria</i>) ⁽¹⁰⁾ Virus (<i>Epstein-Barr</i> , <i>Herpes virus HSV -1</i> y <i>HSV -2</i>) ^(30,31,32)
Ácidos fenólicos	Antibacterial	Bacterias (<i>S. aureus</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>) ⁽³³⁾
Neolignanós	Antibacterial	Bacterias (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) ⁽³⁴⁾

En los últimos años, la actividad antimicrobiana ha tomado mayor relevancia por los compuestos del género *Vaccinium*, atribuyéndoseles una acción directa y una supresión contra algunos microorganismos mediante diferentes mecanismos de acción que imposibilitan el desarrollo de enfermedades infecciosas (Tabla 2).^(11,35)

Tabla 2 - Mecanismos de acción de las especies *Vaccinium* frente a los diferentes microorganismos patógenos

Especie <i>Vaccinium</i>	Mecanismo de acción	Microorganismos afectados
<i>V. myrtillus</i>	PAC, interfieren en la adhesión fimbrial.	<i>Escherichia coli</i> uropatógena ^(36,37) .
<i>V. macrocarpon</i>	PAC, interfieren en la adhesión fimbrial.	<i>E. coli</i> uropatógena ^(38,39) . <i>E. faecalis</i> 29212 ⁽⁴⁰⁾ . <i>Micrococcus luteus</i> ⁽¹⁵⁾ . <i>Neisseria meningitides</i> ⁽⁴¹⁾
<i>Vaccinium</i> sp.	Flavonoides, producen degradación estructural inducida por la fermentación de las paredes celulares.	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> ⁽⁴⁾
<i>V. corymbosum</i>	Flavan-3-ol, disminuye la expresión génica de algunas bacterias como resultado de cambios conformacionales que reducen la virulencia y la capacidad de adherencia.	<i>Streptococcus mutans</i> <i>E. coli</i> ^(10,36)

<i>V. macrocarpon</i>	Actividad anti adhesiva de las PAC a células epiteliales.	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Bacillus</i> ⁽⁴²⁾ <i>Amyloliqefaciens</i> ^(10,43) <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. suis</i> ⁽⁴⁴⁾
<i>V. macrocarpon</i>	PAC, obstaculizan la adherencia a superficies celulares mediante la formación de biopelículas, alteran la motilidad de los patógenos e inducen un estado de limitación de hierro afectando la <i>E. coli</i> patógena.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁽²¹⁾ , <i>Escherichia coli</i> patógena y <i>Proteus mirabilis</i> ^(23,45) .
<i>V. macrocarpon</i>	PAC tipo A, generan inhibición del crecimiento, desestabilización de la membrana citoplasmática y la permeabilización de la célula e inducen una deformación bacteriana.	<i>S. mutans</i> <i>S. aureus</i> ⁽³⁵⁾ <i>E. coli uropatógena</i> ⁽⁴⁶⁾
<i>V. myrtillus</i>	Inhibe la formación de biopelículas y la motilidad del enjambre entre bacterias generando interferencias de comunicación entre las mismas.	Complejo de <i>Burkholderia cepacia</i> , o <i>Pseudomonas cepacia</i> ⁽⁴⁷⁾
<i>V. corymbosum</i>	Los neolignanós producen un efecto citotóxico en varias líneas celulares generando un efecto apoptótico en las células.	<i>M. tuberculosis</i> ⁽³⁴⁾
<i>V. vitis-idaea</i> L.	Los taninos generan algunos daños tisulares causados por mutación del ADN, peroxidación lipídica, daño proteico y oxidación de enzimas importantes.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Prevotella intermedia</i> ⁽⁴⁸⁾
<i>V. macrocarpon</i>	PAC, inhiben el crecimiento mediante la formación de biopelículas.	<i>Salmonella enteritidis</i> y <i>Listeria monocytogenes</i> ⁽⁴⁹⁾
<i>Vaccinium</i> sp.	Derivados de los polifenoles, generan una inhibición de la multiplicación y la infectividad del virus.	<i>Virus influenza A</i> ^(29,30)
<i>V. macrocarpon</i> <i>V. myrtillus</i>	La alta concentración de PAC y los taninos hidrolizados bloquean las glicoproteínas gB, gC, gD, gH y GI, afectando la unión entre del virus con la superficie de la célula huésped.	<i>Herpes virus HSV - I</i> ^(30,31,32)
<i>V. oxycoccus</i> L.	PAC interfieren en la adhesión fimbrial.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁽⁴¹⁾
<i>V. myrtillus</i>	Disminución en la motilidad y la virulencia, junto con cambios fenotípicos en la bacteria.	<i>E. coli</i> O157:H7 ^(47,50) .

La actividad antimicrobiana además de estar dada por las PAC también se da por el contenido de polímeros de flavan-3-ol presentes en la especie *V. macrocarpon*, la cual afecta la adherencia y genera un daño en la motilidad de bacterias como *P. aeruginosa* y *H. pylori*.^(42,51) Presentan propiedades antiadherentes en relación a algunas bacterias⁽⁴⁴⁾ y en algunos casos un alto potencial contra infecciones neumocócicas⁽⁴¹⁾ puesto que dificultan la acumulación de placas bacterianas que producen ácidos como resultado de la fermentación de carbohidratos como la sacarosa.^(10,21) También alteran las cargas electrostáticas (potencial zeta), que a su vez afecta la hidrofobicidad superficial de los microorganismos evitando la adhesión bacteriana.⁽³⁷⁾

Otros de los mecanismos descritos en la literatura son la asociación de polifenoles con dos tipos de compuestos presentes también en el género *Vaccinium*. El primero, la fructosa que bloquea la adherencia de fimbrias tipo 1⁽⁵²⁾ y el segundo son los compuestos que se caracterizan por la capacidad de bloquear las adhesinas resistentes a la manosa.⁽¹⁰⁾

En cuanto a la fermentación de materiales del fruto con microorganismos adecuados, estos van a ser afectados en la pared celular dado a su descomposición a través de la glucosidasa, amilasa, celulasa, quitinasa, entre otras enzimas que facilitan la generación de compuestos más eficientes para alterar la estructura de los fitoquímicos.⁽⁵⁾

Algunos estudios mencionan que *Bacillus amyloliquefaciens*, *Lactobacillus brevis* y *Starmerella bombicola* pueden sobrevivir en la fruta del arándano durante la fermentación, lo que potencia su acción, muestra las propiedades antibacterianas de la planta⁽⁵²⁾ y su actividad antioxidante con la asociación de estos microorganismos.⁽⁵³⁾

Investigaciones futuras

Los estudios se encuentran enfocados en la evaluación de nuevos metabolitos con actividad antimicrobiana teniendo en cuenta que actualmente se cuenta con escasas alternativas terapéuticas frente a microorganismos multirresistentes. Los compuestos fenólicos del género *Vaccinium*, han mostrado ser beneficiosos al ser humano, reflejando la importancia de los antioxidantes (polifenoles) y su relación directa con la inhibición microbiana.⁽⁵⁴⁾ Podrían emplearse diferentes técnicas químicas para conocer la concentración de polifenoles y su actividad antimicrobiana⁽⁶⁾ para la producción de nuevos agentes antimicrobianos como recurso natural frente a las enfermedades infecciosas con riesgo para la comunidad.^(55,56) El estudio de la combinación de estos compuestos nos ofrecerían mejores resultados frente a los nuevos retos.^(39,54)

Conclusiones

Los frutos del género *Vaccinium* poseen una alta variedad de componentes polifenólicos que brindan al fruto características preventivas, curativas y de uso terapéutico para el manejo de ciertas enfermedades. Se deben en gran medida a la presencia de PAC, que causan daños en la adhesión, los bloqueos de glicoproteínas, la disminución en la motilidad y la reproducción de los microorganismos. Estas propiedades resaltan la importancia del fruto, tanto para aplicaciones terapéuticas, como en investigaciones científicas para el avance de productos derivados de fuente naturales.

De igual forma, la relación antioxidante-antimicrobiana, se encuentra directamente relacionada con la cantidad de polifenoles, lo que sugiere a próximas investigaciones conocer los procesos antimicrobianos por parte de los polifenoles, junto con otros mecanismos de acción para estudiar alternativas terapéuticas de origen natural y así contribuir a minimizar la problemática de resistencias microbianas.

Referencias bibliográficas

1. Mostacero González J, Tatiana Gil A. Fitogeografía y morfología de los *Vaccinium* (Ericaceae) “arándanos nativos” del Perú. INDES. 2017 [acceso: 01/02/2022];3(1):43-52. Disponible en: <http://revistas.untrm.edu.pe/index.php/INDES/article/view/133/198>
2. Martín J, Varo Á, Mérida J, Serratos MP. Influence of drying processes on anthocyanin profiles, total phenolic compounds and antioxidant activities of blueberry (*Vaccinium corymbosum*). LWT. 2020 [acceso: 01/02/2022];120:108931. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643819312733>
3. Chamorro F, Nates G. Biología floral y reproductiva de *Vaccinium meridionale* (Ericaceae) en los Andes orientales de Colombia. Biol Trop. 2015 [acceso: 01/02/2022];63:1197212. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rbt/v63n4/0034-7744-rbt-63-04-01197.pdf>
4. Victoria M, Conejero G, Carril EP. Arándano rojo I (*Vaccinium macrocarpon* Ait.). Reduca. 2014 [acceso: 01/02/2022];7(2):100-12. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27834/1/1736-2065-1-PB.pdf>
5. Jeong S, Velmurugan P, Park J, Jeong D. Probiotic-mediated blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) fruit fermentation to yield functionalized products for augmented antibacterial and antioxidant activity. J Biosci Bioeng. 2017 [acceso: 01/02/2022];0(0):1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389172317302669?via%3Dihub>
6. Sun Y, Li M, Mitra S, Muhammad R, Debnath B, Lu X, *et al.* Comparative phytochemical profiles and antioxidant enzyme activity analyses of the southern highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum*) at different developmental stages. Mol. 2018 [acceso: 31/08/2021];23(9):2209 Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/9/2209/htm>

7. Aranda J. Infección del tracto urinario por *Escherichia coli* resistente a antibióticos tratada con *Vaccinium macrocarpon* (arándano rojo): Reporte de caso. Rev Peru Med Integr. 2016 [acceso: 01/02/2022];1(2):50-3. Disponible en: <https://www.rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/view/19>
8. Eréndira I, Figueroa E, Sosa M, Bartolomé H, Martínez M. Polifenoles: propiedades antioxidantes y toxicológicas. Rev Fac Cienc Quím. 2017 [acceso: 01/02/2022];16(8):13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4760/476047400002.pdf>
9. Coba P, Coronel D, Verdugo K, Fernanda M, Paredes EY. Estudio etnobotánico del mortiño (*Vaccinium floribundum*) como alimento ancestral y potencial alimento funcional. Rev Cienc Vida. 2012 [acceso: 01/02/2022];17(2):1-10. Disponible en: <https://revistas.ups.edu.ec/index.php/granja/article/view/16.2012.01>
10. Baranowska M, Bartoszek A. Antioxidant and antimicrobial properties of bioactive phytochemicals from cranberry. Postep Hig Med Dosw. 2016 [acceso: 01/02/2022];70(2):1460-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100853/>
11. Nogueira L, Morais E, Brito MA, Santos B, Vale D, Lucena B, *et al.* Evaluation of antibacterial, antifungal and modulatory activity of methanol and ethanol extracts of *Padina sanctae-crucis*. Afr Health Sci. 2014 [acceso: 01/02/2022];14(2):372-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196416/>
12. Barnoiu O, Moral J, Sequeira B, González L, Flores V. Valor preventivo adyuvante del arándano rojo americano (proantocianidinas 120 mg) en las infecciones del tracto urinario tras la colocación de catéter ureteral. Act Urolog España. 2015 [acceso: 01/02/2022];39(2):112-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4980596>
13. Aliaño M, Jarillo J, Carrera C, Ferreiro M, Álvarez J, Palma M, *et al.* Optimization of a novel method based on ultrasound-assisted extraction for the quantification of anthocyanins and total phenolic compounds in blueberry samples (*Vaccinium corymbosum* L.). Foods. 2020 [acceso: 01/02/2022];9(12):1763. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/9/12/1763/htm>
14. Aguilar L, Calderón M, González Y, Ragazzo J. Application of essential oils and polyphenols as natural antimicrobial agents in postharvest treatments: Advances and

challenges. Food Sci Nutr. 2020 [acceso: 01/02/2022];8(6):2555-68. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.1437>

15. Muñoz R, Padilla Am, Perrez O. Efecto inhibitorio del jugo de arandano (*Vaccinium macrocarpon*) sobre microorganismos en saliva de niños: estudio “*in vitro*”. Tlaxcala. 2013 [acceso: 01/02/2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/oral/ora-2013/ora1346c.pdf>

16. Cappai F, Garcia A, Cullen R, Davis M, Munoz P. Advancements in Low-Chill blueberry *Vaccinium corymbosum* L. Tissue culture practices. Plants. 2020 [acceso: 01/02/2022];9(11):1624. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2223-7747/9/11/1624/htm>

17. Coba P, Coronel D, Verdugo K, Paredes M, Yugsi E, Huachi L. Estudio etnobotánico del mortino (*Vaccinium floribundum*) como alimento ancestral y potencial alimento funcional. La Granja. 2012 [acceso: 01/02/2022];16(2):5-13. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=476047400002>

18. Liu H, Khoo C, Moreno MV. Some new findings regarding the antiadhesive activity of cranberry pphenolic Compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic bacteria. J Agric Food Chem. 2019 [acceso: 01/02/2022];67(9):2166-74. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jafc.8b05625>

19. Kim HW, Rhee MS. Response surface modeling of reductions in uropathogenic *Escherichia coli* biofilms on silicone by cranberry extract, caprylic acid, and thymol. Biofouling. 2018 [acceso: 01/02/2022];0(0):1-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2018.1488969?journalCode=gbif20>

20. Kim HW, Chung DH, Kim SA, Rhee MS. Synergistic cranberry juice combinations with natural-borne antimicrobials for the eradication of uropathogenic *Escherichia coli* biofilm within a short time. Appl Microbiol. 2019 [acceso: 01/02/2022];68:321-8. Disponible en: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/lam.13140>

21. Ulrey RK, Barksdale SM, Zhou W, Hoek ML Van. Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Comp Altern Med. 2014 [acceso: 01/02/2022];499(14):1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511463/>

-
22. Gutiérrez I, Fernández J, Lombó F. Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 [acceso: 01/02/2022];52(3):309-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777759/>
23. Jagannathan J, Venkateshan V, Pragasaam V. Proanthocyanidins, Will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection ? *J Basic Microbiol*. 2018 [acceso: 01/02/2022];632(014):1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775211/>
24. Diarra M, Hassan Y, Block G, Drover J, Delaquis P, Oomah D. Antibacterial activities of a polyphenolic-rich extract prepared from American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) fruit pomace against *Listeria* spp. *LWT*. 2020 [acceso: 01/02/2022];123:109056. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002364382030044X>
25. Baron G, Altomare A, Regazzoni L, Fumagalli L, Artasensi A, Borghi E, *et al*. Profiling *Vaccinium macrocarpon* components and metabolites in human urine and the urine ex-vivo effect on *Candida albicans* adhesion and biofilm-formation. *Biochem Pharmacol*. 2020 [acceso: 01/02/2022];173:113726. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778647/>
26. Ranfaing J, Dunyach C, Louis L, Lavigne J, Sotto A. Propolis potentiates the effect of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) against the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Sci Reports*. 2018 [acceso: 01/02/2022];8(1):111. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29082-6>
27. Lavigne J, Ranfaing J, Dunyach C, Sotto A. Synergistic effect of ropolis and antibiotics on uropathogenic *Escherichia coli*. *Antibiot*. 2020 [acceso: 01/02/2022];9(11):739. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/11/739/htm>
28. Dey G, Sireswar S. Emerging functional beverages: fruit wines and transgenic wines. *Sci Beverages*. 2019 [acceso: 01/02/2022];471-514. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128152690000143?via%3Dihub>
29. Lipson SM, Karalis G, Karthikeyan L, Ozen FS, Gordon RE, Ponnala S, *et al*. Mechanism of anti-rotavirus synergistic activity by *Epigallocatechin Gallate* and a proanthocyanidin-containing nutraceutical. *Food Environ Virol*. 2017 [acceso: 01/02/2022];11(11201):1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466464/>
-

-
30. Nikolaeva Glomb D, Nedyalkova Dincheva N, Badjakov VK. *In vitro* antiviral activity of a series of wild berry fruit extracts against representatives of Picorna, Orthomyxo- and Paramyxoviridae. *Nat Prod Commun.* 2014;9(1):1-144. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X1400900116>
 31. Gescher K, Hensel A, Hafezi W, Derksen A, Kühn J. Oligomeric proanthocyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of herpes simplex virus type-1. *Antiviral Res.* 2011;89(1):9-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21070811/>
 32. Terlizzi ME, Occhipinti A, Luganini A, Maffei ME. Inhibition of herpes simplex type 1 and type 2 infections by Oximacro, a cranberry extract with a high content of A-type proanthocyanidins (PACs-A). *Antiviral Res.* 2016;16(3):1-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321663/>
 33. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, Da Costa B, Battaglia M, *et al.* Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ.* 2017 [acceso: 01/02/2022];359:1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4784>
 34. León R, Meckes M, Said S, Molina GM, Vargas J, Torres J, *et al.* Antimycobacterial neolignans isolated from *Aristolochia taliscana*. *Fio Cruz Br.* 2010 [acceso: 01/02/2022];105(1):45-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209328/>
 35. Silva N, Fernandez J. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2010;16(3):402-13. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/y5c3zwC7vBhWvDpFsSbSFGS/abstract/?lang=en>
 36. Ramírez A, Jilwer J, Chiroque J. Efecto *in vitro* del zumo de *Vaccinium corymbosum* L. sobre *Escherichia coli*. *Rev Univ Nac Trujillo.* 2017 [acceso: 01/02/2022]. Disponible en: <https://1library.co/document/6qmg307q-efecto-vitro-zumo-vaccinium-corymbosum-sobre-escherichia-coli.html>
 37. Rodríguez C, Quirantes R, Uberos J, Jimenez C, Peña A, Segura A. Antibacterial activity of isolated phenolic compounds from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) against *Escherichia coli*. *Food Funct.* 2016 [acceso: 01/02/2022];605(45):1-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902395/>
 38. Hsin-I Chou, Kuan-Sheng Chen, Hsien-Chi Wang. Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-

-
- Darby canine kidney cells. *Dep Vet Med.* 2016 [acceso: 01/02/2022];77(4):421-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027843/>
39. Coleman CM, Auker KM, Killday KB, Azadi P, Black I, Ferreira D. Arabinoxylolucan Oligosaccharides may contribute to the antiadhesive properties of porcine urine after cranberry consumption. *Nat Prod.* 2018 [acceso: 01/02/2022];188(68):17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873836/>
40. Gato E, Rosalowska A, Martínez M, Lores M, Bou G, Pérez A. Anti-adhesive activity of a *Vaccinium corymbosum* polyphenolic extract targeting intestinal colonization by *Klebsiella pneumoniae*. *Biomed Pharmacother.* 2020 [acceso: 01/02/2022];132:110885. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113420/>
41. Huttunen S, Toivanen M, Arkko S, Rupunen M, Tikkanen-kaukanen C. Inhibition activity of wild berry juice fractions against *Streptococcus pneumoniae* binding to human bronchial cells. *Phyther Res.* 2011 [acceso: 01/02/2022];127(25):122-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625989/>
42. Matsushima M, Suzuki T, Masui A, Kasai K, Kouchi T. Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2008;23(2):175-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19120894/>
43. Quesada N, Vargas L. Actividad antimicrobiana del arándano (*Vaccinium macrocarpon*). *Rev Med Costa Rica Centroam.* 2013 [acceso: 01/02/2022];LXX(605):9-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40645>
44. Toivanen M, Huttunen S, Duricová J, Soininen P, Laatikainen R, Loimaranta V, *et al.* Screening of binding activity of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus suis* to berries and juices. *Phyther Res.* 2010 [acceso: 01/02/2022];101(July):95-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19610031/>
45. Maisuria V, Santos Y, Tufenkji N, Déziel E. Cranberry-derived proanthocyanidins impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2016 [acceso: 01/02/2022];6(30169):2-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep30169>
46. Gudžinskaitė I, Stackevičienė E, Liaudanskas M, Zymonė K, Žvikas V, Viškelis J, *et al.* Variability in the qualitative and quantitative composition and content of phenolic
-

compounds in the fruit of introduced American cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton). Plants. 2020 [acceso: 01/02/2022];9(10):1379. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2223-7747/9/10/1379/htm>

47. Lee K, Kim W, Lim J, Nam S, Youn MIN, Nam S, *et al.* Antipathogenic properties of green tea polyphenol epigallocatechin gallate at concentrations below the MIC against enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7. J Food Prot. 2009;72(2):325-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350976/>

48. Dagostin SFF. Utilizacao de *Vaccinium macrocarpom* (cranberry) para prevecao de infecção urinária recorrente: revisão da literatura e divulgação a profissionais de saúde. Univ Extrem Sul Catarin. 2015 [acceso: 01/02/2022]. Disponible en: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/3605>

49. Silva S, Costa EM, Mendes M, Morais RM. Antimicrobial, antiadhesive and antibiofilm activity of an ethanolic anthocyanin rich blueberry extract purified by solid phase extraction. Antimicrob Act Blueb. 2016 [acceso: 01/02/2022];251(12):1-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349348/>

50. Lacombe A, Wu VCH, Tyler S, Edwards K. Antimicrobial action of the American cranberry constituents; phenolics, anthocyanins, and organic acids, against *Escherichia coli* O157: H7. Int J Food Microbiol. 2010 [acceso: 01/02/2022];139(1-2):102-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20153540/>

51. Modolon K, Modolon M, Souza M, Maia J, Dal F, Morisso P, *et al.* Smart wound dressing based on κ -carrageenan/locust bean gum/cranberry extract for monitoring bacterial infections. Carbohydr Polym. 2019 [acceso: 01/02/2022];206:362-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553333/>

52. Rossi R, Porta S, Canovi B. Overview on cranberry and urinary tract infections in females. J Clin Gastroenterol. 2010 [acceso: 01/02/2022];44(1):61-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20495471/>

53. Blumberg JB, Basu A, Krueger CG, Lila MA, Neto CC, Novotny JA, *et al.* Impact of cranberries on gut microbiota and cardiometabolic health: Proceedings of the Cranberry Health Research Conference 2015. Adv Nutr Int. 2016 [acceso: 01/02/2022];7(7):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4942875/>

-
54. Reyes Jurado P, Palou L. Métodos de evaluación de la actividad antimicrobiana y de determinación de los componentes químicos de los aceites esenciales. Temas Sel Ing Aliment. 2014 [acceso: 01/02/2022];8(1):68-78. Disponible en: https://nanopdf.com/download/metodos-de-evaluacion-de-la-actividad-antimicrobiana-y-de_pdf
55. López Velandia DP, Torres Caycedo MI, Prada Quiroga CF. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Univ Salud. 2016 [acceso: 01/02/2022];18(1):190-202. Disponible en: <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2735/pdf>
56. Sanchez Y, Urbano EX, Gonzalez FJ, Ferrebuz AJ. Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de B-lactamasas y resistente a la meticilina. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2018 [acceso: 01/02/2022];5(1):125-43. Disponible en: <https://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/article/view/302/427>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.