



Vista Previa

REVISIONES, METAANÁLISIS Y ENSAYOS

Las plantas medicinales de México como fuente de compuestos antimicrobianos y antituberculosos: revisión bibliográfica

The medicinal plants as a source of antimicrobial and antitubercular compounds: a literature review

María Adelina Jiménez-Arellanes.

Recibido: 25 de enero de 2022.

Aceptado: 19 de septiembre de 2022.

Publicado: 8 de octubre de 2022.

Disponible en: <https://www.cadenadecerebros.com/articulo/art-re-71-01>

ART-RE-71-01

DOI: 10.5281/zenodo.7159730 (el DOI se activará hasta el momento de la publicación formal del artículo)

El presente trabajo se integrará a la siguiente publicación:

Volumen: 7.

Número: 1.

Año: 2023.

© Jiménez-Arellanes MA. Las plantas medicinales de México como fuente de compuestos antimicrobianos y antituberculosos: revisión bibliográfica. Rev Cadena Cereb. 2023; 7(1). De próxima aparición.

La versión "vista previa" de este artículo representa una forma de pronta visibilización en acceso abierto con el objetivo de dar a conocer dicho trabajo sin esperar a la publicación del número completo. Esta versión no debe considerarse definitiva, ya que es posible que se realicen modificaciones principalmente de redacción. La paginación oficial se dará hasta el momento de la publicación formal del artículo.

1 **Las plantas medicinales de México como fuente de compuestos**
2 **antimicobacterianos y antituberculosos: revisión bibliográfica**

3
4 **The medicinal plants as a source of antimycobacterial and antitubercular**
5 **compounds: a literature review**

6

7

8 **Jiménez-Arellanes, María Adelina¹**

- 9 1. Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de
10 Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del
11 Seguro Social.

12

13 **Autor(a) responsable de la correspondencia:**

14 María Adelina Jiménez-Arellanes

- 15 - Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc.
16 Ciudad de México, México.
17 - Correo electrónico: adelinajim08@prodigy.net.mx

18

19 **Financiamiento:** La autora declaró que no existieron fuentes de financiamiento
20 provenientes de personas físicas o morales para la planeación, desarrollo,
21 redacción y/o publicación del presente trabajo.

22 **Conflictos de interés:** La autora declaró que no tiene conflictos de interés.

23 **Presentaciones previas:** Ninguna.

24

25 RESUMEN

26 La tuberculosis es un problema de salud mundial y es una de las 10 causas de
27 muerte ocasionada por un solo agente infeccioso, afectando principalmente a la
28 población económicamente activa. Actualmente existen cepas
29 multifarmacorresistentes y de resistencia extendida difíciles de tratar. Además,
30 diversos factores como el VIH/SIDA, diabetes, y/o artritis, contribuyen en su
31 persistencia, a pesar de contar con fármacos de primera y segunda línea para su
32 tratamiento. Por esto es necesario contribuir en la búsqueda de alternativas de
33 tratamiento y las plantas medicinales son fuentes importantes a considerar. Este
34 manuscrito es una revisión sobre las publicaciones realizadas desde 2014 a la
35 fecha, enfocados en describir la actividad antimicobacteriana de los extractos y
36 compuestos puros obtenidos a partir de plantas medicinales mexicanas y su
37 actividad contra diferentes cepas de micobacterias; así como su evaluación *in*
38 *vivo*.

39
40 **Palabras clave:** plantas medicinales; actividad antimicobacteriana; actividad
41 antituberculosa; *Mycobacterium tuberculosis*.

42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54 **ABSTRACT**

55 Tuberculosis is a worldwide health problem, being one of the ten leading causes of
56 death caused by a single infectious agent and mainly affecting the economically
57 active population. There are currently multidrugresistant and extremely
58 drugresistant strains that are difficult to treat and, in addition, several factors such
59 as AIDS / HIV, diabetes, and/or arthritis contribute to their persistence, despite
60 having first- and second-line drugs for their treatment. Taking into account this
61 health problem, it is necessary to contribute in the search for treatment alternatives
62 and medicinal plants are an important source to consider. This manuscript is a
63 review of the publications made from 2014 to date, focused on describing the
64 antimycobacterial activity of Mexican medicinal plants extracts and pure
65 compounds obtained from them and their activity against different strains of
66 mycobacteria; as well as its evaluation *in vivo*.

67

68 **Keywords:** medicinal plants; antimycobacterial activity; antitubercular activity;
69 *Mycobacterium tuberculosis*.

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83 INTRODUCCIÓN

84 La tuberculosis (TB) es causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* y
85 la Organización Mundial de la Salud (OMS) describe que es una de diez causas
86 de muertes ocasionadas por un solo agente infeccioso, superando al virus de
87 inmunodeficiencia humana causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida
88 (VIH/SIDA). Durante 2017, se estimaron 1.3 millones de muertes, de los cuales
89 300,000 fueron casos TB/VIH+. En ese mismo año, se presentaron
90 aproximadamente 10 millones de casos nuevos, donde el 90% fueron adultos (>15
91 años) y el 64% del total de casos fueron hombres. En cuanto a la TB resistente, en
92 2017 se presentaron aproximadamente 558,000 casos resistentes a rifampicina
93 (RR-TB) y se dedujo que el 82% de estos presentaron multifarmacoresistencia
94 (MFR). Además, se describe que el 3.5% de los casos nuevos de TB fueron MFR
95 y alrededor del 18% de casos tratadas previamente se convirtieron MFR. Del total
96 de los casos MFR, el 8.5% puede presentar resistencia extendida (XFR) y
97 aproximadamente el 23% de la población mundial presenta TB latente, y pueden
98 desarrollar la enfermedad en cualquier momento de su vida¹.

99 En América se estimaron 282,000 casos de TB para 2017 siendo el 82% >15
100 años, y de este total, 30,000 pacientes fueron TB/VIH; la tasa de incidencia para
101 América Central y México es de 28 casos/100,000 habitantes. Las muertes por TB
102 en el continente fueron de 24,000 para el 2017 y 6,000 murieron por TB/VIH. Se
103 registraron 11,000 casos MFR en América y se estimó que aproximadamente
104 6,900 de estos pacientes fueron MFR sin diagnóstico ni tratamiento previo.
105 Además, se estimaron más de 500 muertes por esta causa. El éxito del
106 tratamiento contra TB es fue de 75.4% en América, mientras que del porcentaje
107 restante 8.3% no fueron evaluados, 8.6% no tuvieron seguimiento, 7.3%
108 fallecieron y 0.5% presentó fracaso al tratamiento. En el 33% de los casos nuevos
109 de TB no se realizan pruebas de sensibilidad a los fármacos, lo que lleva a
110 subestimar los casos de MFR. En México se reportaron 970 casos de MFR para el

111 2017 y el éxito del tratamiento en TB-MFR es tan sólo del 56%. Además, durante
112 este mismo año se reportaron 121 casos de XFR.²

113 En México, los estados con mayor número de reportes en el 2017 fueron:
114 Veracruz (2,001 casos), Baja California (1,651), Chiapas (1,215), Nuevo León
115 (1,065), Guerrero (1,042) y Tamaulipas (1,017). Durante el 2018 se registraron
116 16,933 casos de TB respiratoria (incluyendo casos probables), de los cuales el
117 mayor número fueron hombres con un total de 16,700 casos reportados³. Hasta el
118 17 de junio del 2019, se han reportado un total de 13,734 casos (7,536 hombres y
119 6,198 mujeres), donde Veracruz (872 casos) continúa encabezando los estados
120 con mayor número de casos, le sigue Baja California (709), Nuevo León (587),
121 Chiapas (579), Tamaulipas (518) y Guerrero (425)⁴. Sin embargo, en el 2019 y
122 2020, estos datos incrementaron, registrándose 48,983 y 39,724 casos,
123 respectivamente. Entre los estados con mayor número de casos reportados se
124 encuentran Guerrero, Estado de México y Veracruz y para el 2021, se registraron
125 20,075 casos⁵.

126

127 **Tratamiento básico contra TB**

128 El tratamiento básico que recomienda la OMS contra la TB sensible consiste en
129 una fase inicial de 2 meses empleando cuatro medicamentos: isoniazida (INH),
130 rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (Etb) o estreptomina (Est), y
131 una fase de continuación de 4 meses con INH y RIF. Se recomienda que antes de
132 iniciar el tratamiento, se hagan pruebas de resistencia al menos para INH y RIF
133 con el fin de descartar casos de MFR⁶.

134 Para el tratamiento del TB-MFR tenemos 3 grupos (A-C) de fármacos: del grupo A
135 se administra levofloxacina o moxifloxacina, además de bedaquilina y lineazolidina;
136 del grupo B se administran cicloserina o terizidona y clofazimina; y del grupo C se
137 puede utilizar Etb, delamanida, PZA, imipenem-cilastatina, meropenem,
138 amicacina, Est, etionamida, protionamida y ácido p-aminosalicílico, estos se eligen

139 para complementar el régimen cuando los fármacos del grupo A y/o B no pueden
140 utilizarse. La duración de este tratamiento va de 18 a 20 meses⁷.

141

142 **Avances en el tratamiento de la TB**

143 Estudios recientes sobre el diseño de nuevos medicamentos antiTB se han
144 diversificado en cuanto a los mecanismos de acción, ya que anteriormente solo se
145 enfocaban sobre la replicación bacteriana. Actualmente, numerosos compuestos
146 se encuentran en fases clínicas de desarrollo. Entre estos tenemos TBAJ-587, que
147 es una diarilquinilina, que se encuentra en pre-fase I e inhibe la síntesis la ATP
148 sintasa y la respiración celular. Otro compuesto que se encuentran en fase I de
149 desarrollo es la espectinamida 1810 que inhibe la síntesis de proteínas; otro tipo
150 son las benzotiazononas: BTZ-043 y PBTZ-169, que inhiben la síntesis del
151 arabinogalactano, otros compuestos con mecanismo de acción similar son TBA-
152 7371 y OPC-167832. Los compuestos que se encuentran entre la fase I y II está
153 Q203 (una imidazopiridina) que inhibe la respiración celular, y la sutezolidida que
154 inhibe la síntesis de proteínas. Entre los compuestos en fase II tenemos dos
155 oxazolidinonas, AZD5847 y LCB01-0371 que inhiben la síntesis proteica. También
156 en fase II tenemos la levofloxacina, una fluoroquinolona que inhibe la replicación
157 del ADN; la nitazoxanida que altera el potencial de membrana y el pH. Entre los
158 compuestos en fase III de investigación están la bedaquilina que bloquea la
159 respiración celular. Este último compuesto, de acuerdo a la última actualización de
160 la OMS, este compuesto es muy empleado en el tratamiento de TB MFR⁷. En esta
161 última fase también se encuentran dos nitroimidazoles: delamanida y pretomanida
162 que bloquean la síntesis de ácidos micólicos y del ácido nítrico; además, la
163 clofazimina (una riminofenicina) que forma especies reactivas de oxígeno⁸⁻¹¹. A
164 pesar de contar con medicamentos de primera y segunda línea para el tratamiento
165 de la TB, en necesario continuar explorando diversas fuentes para la posible
166 obtención de compuestos activos contra la TB MFR y XFR. Cabe mencionar que
167 existen algunas revisiones donde se describe el potencial de extractos de plantas

168 medicinales y de compuestos naturales como fuente de compuestos
169 antituberculosos¹²⁻¹⁸. Dentro de estas revisiones, a la fecha solo describen dos
170 trabajos sobre la evaluación *in vivo* (modelo de tuberculosis pulmonar) de la
171 mezcla de dos triterpenos (ácido ursólico y ácido oleanólico) y de un neolignano
172 (licarina A), los cuales fueron obtenidos de plantas medicinales¹¹. Además,
173 recientemente se ha descrito que la silimarina (SM), una mezcla de polifenoles,
174 obtenida de las semillas de la planta *Silybum marianum* (“cardo mariano”) y la
175 silibinina (Sb), principal componente de la silimarina, presentaron efectos
176 antimicobacterianos en ensayos *in vitro*. La SM mostró una concentración mínima
177 inhibitoria (CMI) = 12.5 μM contra *M. tuberculosis* H37Rv, una CMI = 50 μM contra
178 *M. tuberculosis* MFR (CIBIN 99, cepa resistente a Est, INH, RIF, Etb y PZA), y la
179 Sb también resulto activo con CMI = 50 μM contra H37Rv y CMI = 12.5 μM contra
180 CIBIN 99, estos resultados se confirmaron al cuantificar las unidades formadoras
181 de colonias (UFC). SM y Sb mostraron efecto sinérgico *in vitro* al combinarlos con
182 los antiTB de primera línea (RIF, PZA e INH) contra la cepa sensible (H37Rv) y
183 también mostraron sinergia al combinarlos con fármacos de segunda línea
184 (amikacina, moxifloxacina y etionamida) contra la cepa MFR (CIBIN 99). En ambos
185 ensayos se observó una disminución significativa en las UFC en comparación con
186 las micobacterias que solo recibieron antiTB. Continuando con los ensayos *in vitro*,
187 en macrófagos derivados de monocitos humanos (MDMH) infectados con *M.*
188 *tuberculosis* H37Rv y CIBIN-99 se observó que la carga bacilar disminuía en
189 presencia de SM y Sb a dosis de 50 y 100 μM , mostrando que Sb tuvo mejor
190 efecto contra la cepa H37Rv mientras que SM fue más activo contra CIBIN-99.
191 Dada la actividad mostrada en *in vitro* se realizó la evaluación *in vivo* en el modelo
192 de TB pulmonar progresiva en ratones BALB/c infectados con *M. tuberculosis*
193 H37Rv. Con este ensayo encontraron que SM a la dosis de 5 mg/kg administrado
194 vía intragástrica todos los días, durante 30 y 60 días redujo las UFC en los
195 pulmones después de 1 y 2 meses de tratamiento; también encontraros que la
196 combinación SM con los fármacos antiTB redujo aún más la carga bacilar y el
197 porcentaje de neumonía en los animales infectados¹⁹.

198 Uno de los principales efectos adversos que tiene el tratamiento convencional
199 contra la TB es la hepatotoxicidad, la cual es una de las principales causas del
200 abandono del tratamiento^{20, 21}; para ello, el uso de extractos de plantas
201 medicinales también representa una gran alternativa para contrarrestar el efecto
202 tóxico en hígado^{22, 23}.

203 El objetivo del presente trabajo fue revisar las fuentes bibliográficas (PUBMED,
204 Web of Science y Scopus) del 2015 al 2020 sobre los avances en la búsqueda de
205 extractos de plantas medicinales y compuestos puros y su actividad
206 antimicobacteriana y/o antituberculosa. Aquí se incluye sólo los artículos que
207 describen la investigación realizada sobre extractos y compuestos puros obtenidos
208 de plantas medicinales de México con actividad antimicobacteriana y
209 antituberculosa.

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226 **EXTRACTOS DE PLANTAS MEDICINALES MEXICANAS CON PROPIEDADES**
227 **ANTIMICOBACTERIANAS *IN VITRO***

228 Los extractos orgánicos: hexano (Hex), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etilo
229 (AcOEt), etanol (EtOH) y acuoso de *Bidens odorata*, conocida como “mozote
230 blanco, aceitilla, acahual o mozoquelite”, colectada en Calpulalpan, México, en
231 junio del 2016 resultaron activos al ser evaluados *in vitro* contra *M. tuberculosis*
232 H37Rv y *M. smegmatis* mc²155 por el micrométodo colorimétrico Alamar azul
233 (MABA). Las CMI fueron las siguientes: extractos Hex mostró CMI = 100 µg/mL;
234 los extractos CH₂Cl₂, AcOEt y EtOH mostraron una CMI = 12.5 µg/mL contra *M.*
235 *tuberculosis*, y solo los extractos de Hex (CMI = 50 µg/mL) y CH₂Cl₂ (CMI= 100
236 µg/mL) mostraron moderada actividad contra *M. smegmatis*²⁴.

237 Las especies medicinales *Salvia coccinea* (“flor de Jericó o flor de colibrí”) y
238 *Teucrium bicolor* (“oreganillo”) colectadas en Nuevo León, México, durante el
239 verano del 2011 resultaron activas contra *M. tuberculosis* H37Rv. Los extractos
240 metanólicos (MeOH) de ambas especies presentaron moderada actividad
241 antimicobacteriana, con CMI = 125 µg/mL²⁵; sin embargo, en este trabajo no se
242 describen los compuestos activos de las especies evaluadas. Otra especie
243 mexicana con actividad antimicobacteriana es *Cnidioscolus chayamansa*, conocida
244 como “Chaya”, colectada en Hidalgo, México. El extracto CHCl₃:MeOH (1:1) fue
245 activo contra *M. tuberculosis* H37Rv, y contra 4 cepas monorresistentes: Est, Etb,
246 RIF e INH, y contra dos cepas de aislados clínicos MFR (SIN 4 resistente a
247 fármacos de primera línea y MMDO resistente a INH y Etb), siendo la CMI = 50
248 µg/mL en todos los casos.²⁶

249 En un estudio realizado con tres plantas medicinales: *Rhynchosia precatatoria*,
250 *Euphobia albomarginata* y *Helianthus annuus* (conocidas como “el sauco
251 mexicano”, “cuépari” y “girasol” respectivamente) colectadas entre septiembre del
252 2012 a enero del 2015 en los municipios de Álamos, Navajoa, Etchojoa y
253 Huatabampo, en el estado de Sonora, mostraron importante actividad contra *M.*
254 *tuberculosis* H37Rv y baja actividad contra *M. smegmatis*. Los extractos de Hex,

255 CH₂Cl₂ y AcOEt de *R. precatória* (raíz) presentaron una CMI = 15.6, 31.25 y 125
256 µg/mL, respectivamente, y la concentración mínima bacteriostática (CMB,
257 concentración mínima del extracto que no produce un cambio en los cultivos
258 reincubados en un medio fresco) fue de 31.25, 62.5 y 125 µg/mL para los tres
259 extractos, siendo estos los que presentan la mayor actividad. El extracto Hex de *E.*
260 *albomarginata* (brotes) presentó una CMI y CMB = 250 µg/mL y el extracto CH₂Cl₂
261 del tallo de *H. annuus* resultó inactivo (CMI = 500 µg/mL). Para el caso de *M.*
262 *smegmatis*, sólo los extractos CH₂Cl₂ y AcOEt de *R. precatória* presentaron
263 escasa actividad con CMI = 250 µg/mL y CBM = 500 µg/mL²⁷.

264 También se reporta, el efecto antimicobacteriano de algunas plantas medicinales
265 empleadas por grupos indígenas de Hermosillo, Sonora, México para tratar
266 síntomas relacionados con la TB; estas fueron colectadas y evaluadas contra *M.*
267 *tuberculosis* H37Rv y contra algunos aislados clínicos de *M. tuberculosis*. Los
268 extractos CHCl₃, CH₂Cl₂, AcOEt y MeOH de *Ambrosia confertiflora* (estafiate)
269 mostraron una CMI = 90, 120, 160 y 200 µg/mL, respectivamente y los extractos
270 MeOH de *Guaiacum coulteri* (guayacán) y de *Ambrosia ambrosoides* ("chicura")
271 mostraron una CMI = 790 y 1000 µg/mL²⁸.

272 En un estudio reciente, se reportó la actividad antimicobacteriana de extractos de
273 *Musa* spp. ("manzano") colectada en junio de 2017. El extracto más activo contra
274 *M. tuberculosis* H37Rv fue el AcOEt (CMI = 12.5 µg/mL) y contra el aislado clínico
275 CIBIM 99 (CMI = 6.25 µg/mL). Mientras tanto, el extracto de Hex presentó CMI =
276 25 µg/mL contra la cepa sensible y CMI = 12.5 µg/mL contra la cepa MFR. El
277 extracto menos activo fue el MeOH, con CMI = 50 µg/mL contra H37Rv y CMI = 25
278 µg/mL contra la cepa MFR. En este caso sólo se reportó el efecto
279 antimicobacteriano de los extractos sin describir los compuestos activos²⁹.

280 Hernández-García E, et al. (2019) reportaron el efecto antimicobacteriano de
281 frutos de *Acacia farnesiana*, conocida como "huizache", colectada en Acatlán de
282 Osorio, Puebla, México. Obtuvieron los extractos de Hex, CHCl₃, MeOH y acuoso;
283 los cuatro extractos inhibieron el crecimiento de *M. tuberculosis* H37Rv con un

284 CMI = 200 µg/mL, mientras que los extractos Hex y acuoso mostraron actividad
285 contra el aislado clínico MFR G122 (con resistencia a INH, RIF y Etb) con CMI =
286 100 µg/mL³⁰.

287 Otra planta estudiada es *Trixis angustifolia* (“hierba del aire”) colectada en
288 Durango, México. De las partes aéreas obtuvieron los extractos de Hex, CHCl₃ y
289 AcOEt. Los extractos Hex y CHCl₃ presentaron actividad contra *M. tuberculosis*
290 H37Rv (CMI = 25 µg/mL), y el extracto AcOEt fue menos activo (CMI = 50
291 µg/mL)³¹.

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307 **COMPUESTOS OBTENIDOS DE PLANTAS MEDICINALES MEXICANAS CON**
308 **PROPIEDADES ANTIMICOBACTERIANAS *IN VITRO***

309 Los compuestos (glicósidos, **Figura 1**) aislados del extracto EtOH de *Bidens*
310 *odorata* y el ácido 3,5-dihidrobenzoico (**Figura 2**, aislado del extracto acuoso)
311 resultaron activos al ser evaluados *in vitro* contra *M. tuberculosis* H37Rv y *M.*
312 *smegmatis* mc²155. El compuesto glicosídico mostró una CMI = 3.125 µg/mL y el
313 ácido 3,5- dihidroxibenzoico mostró una CMI= 50 µg/mL²⁴.

314 Del extracto activo de *C. chayamansa* se obtuvo el moretenol, acetato moretenilo,
315 kaempferol-3,7-dimetil éter y 5-hidroxi-7,3',4'-trimetoxiflavonona por
316 fraccionamiento químico. El moretenol y el acetato moretenilo (**Figura 3**) fueron
317 los compuestos más activos contra *M. tuberculosis* H37Rv, cuya CMI= 25 µg/mL²⁶.

318 Coronado-Aceves EW, et al. (2017) reportaron la actividad contra *M. tuberculosis*
319 H37Rv de cinco isoflavonoides obtenidos de las raíces de *Rhynchosia precatoria*
320 (colectado en Etchojo, Sonora, México durante julio del 2015); estos compuestos
321 fueron aislados del extracto CHCl₃ por fraccionamiento químico. Los compuestos
322 fueron identificados como precatorina A, precatorina B, precatorina C, lupinifolina y
323 cajanona, sólo la lupinifolina (**Figura 4**) resulto activa con CMI = 31.25 µg/mL; los
324 demás compuestos presentaron una CMI = 62.5 µg/mL³².

325 Del extracto más activo (CHCl₃) de *A. confertiflora* se aislaron dos compuestos con
326 actividad antimicobacteriana: reinosa (**Figura 5**) y santamarina (**Figura 6**).

327 Reinosa exhibió una CMI = 64 µg/mL y CMB = 128 µg/mL contra *M. tuberculosis*
328 H37Rv; CMI y CMB = 128 µg/mL para el aislado 366-2009; la CMI = 64 µg/mL y
329 CMB = 128 µg/mL contra el aislado 104-2010 y para el aislado 430-2010 se
330 obtuvo una CMI = 128 µg/mL. Santamarina presentó una CMI y CMB = 128 µg/mL
331 contra *M. tuberculosis* H37Rv; para el aislado 366-2009 se obtuvo una CMI = 128
332 µg/mL y la CMI y CMB fue de 128 µg/mL contra el aislado 104-2010³³.

333 A partir de los extractos acuoso y MeOH de *Acacia farnesiana* obtuvieron galato
334 de metilo (**Figura 7**) que mostró actividad contra la cepa sensible (CMI=50 µg/mL),

335 mientras que su derivado acetilado (triacetil metil galato) resulto con mayor
336 actividad antimicobacteriana (CMI=25 µg/mL)³⁰.

337 A través del extracto de Hex de *Trixis angustifolia* se obtuvieron cinco fracciones,
338 mismas que también fueron sometidas a ensayos MABA contra *M. tuberculosis*
339 H37Rv, siendo la más activa la fracción 5 con CMI=6.25 µg/mL, seguida por la
340 fracción 4 con MIC=12.5 µg/mL; de estas fracciones se obtuvieron dos flavonas
341 (pebrellina [**Figura 8**] y salvigenina). Las fracciones activas (4 y 5) fueron
342 sometidas a un siguiente fraccionamiento y se obtuvieron 12 sub-fracciones cuya
343 actividad antimicobacteriana también fue determinada contra *M. tuberculosis*
344 H37Rv, siendo las sub-fracciones 1-8 las más activas (CMI=12.5 µg/mL). De la
345 sub-fracción 7 se obtuvo una mezcla de compuestos alifáticos que no fueron
346 caracterizados, y esta fracción se denominó Fracción Activa (FA). En el extracto
347 de Hex, la FA y la pebrellina se sometieron nuevamente a ensayos MABA donde
348 se probaron contra *M. tuberculosis* H37Rv, dos cepas monorresistentes (resistente
349 Est, RIF e INH) y contra los aislados clínicos: SIN-4 (resistente a diferentes
350 fármacos), MTY 147 (resistente a INH, RIF, Etb y etionamida), y MMDO (resistente
351 a INH y Etb). El extracto Hex mostró una CMI=12.5 µg/mL sobre las cepas *M.*
352 *tuberculosis* R-INH y contra en el aislado SIN-4 y una CMI=25 µg/mL contra la
353 cepa R-RIF, MTY 147 y MMDO; mientras que para la cepa R-Est mostró una
354 CMI=50 µg/mL. La sub-fracción FA presentó una CMI=12.5 µg/mL contra todas las
355 cepas evaluadas y la pebrellina por sí sola fue inactiva; sin embargo, la
356 combinación de FA con pebrellina mostró un efecto sinérgico contra H37RV,
357 CMI=6.25 µg/mL para pebrellina y 0.78 µg/mL para las cepas monorresistentes a
358 INH y Est y la MFR MMDO, y para el caso de la cepa monorresistente a RIF y
359 para la cepa MFR MTY (CMI=12.5 µg/mL)³¹.

360 Cabe señalar que ninguno de los extractos de estas especies medicinales y/o
361 compuestos puros con actividad antimicobacteriana han sido evaluados *in vivo*,
362 por lo que se desconoce su potencial antiTB.

363

364 CONCLUSIONES

365 A pesar de que la TB es un problema de salud a nivel mundial al ser una de las
366 principales causas de muerte, se han realizado muy pocos cambios en su
367 tratamiento, dando origen a cepas de *M. tuberculosis* MFR y XFR, haciendo su
368 tratamiento cada vez más prolongado y difícil de mantener, provocando el
369 abandono del mismo.

370 Los extractos más activos *in vitro* con CMI=12.5 µg/mL contra *M. tuberculosis*
371 H37Rv fueron el CH₂Cl₂, AcOEt y EtOH de *Bidens odorata*, el extracto AcOEt de
372 *Musa* spp. y el extracto Hex de *Trixis angustifolia*, mientras que los extracto Hex y
373 AcOEt de *Musa* spp resultaron activos contra *M. tuberculosis* MFR (CIBIN 99) con
374 CMI=12.5 y 6.25 µg/mL, respectivamente. Del extracto EtOH de *B. odorata*
375 aislaron un glicósido muy activo contra *M. tuberculosis* H37Rv (CMI=3.125 µg/mL).

376 A la fecha, sólo se ha reportado la evaluación *in vivo* (modelo de TB pulmonar en
377 ratones BALB/c) de la silimarina, la cual disminuyó la carga bacilar y redujo el
378 porcentaje de neumonía en pulmón. Los extractos y/o compuestos puros
379 bioactivos puede ayudar a mejorar y/o reducir el complejo esquema de tratamiento
380 contra la TB, por lo que es importante que se realicen este tipo de investigación
381 dado el problema que representa esta enfermedad.

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392 **REFERENCIAS**

393

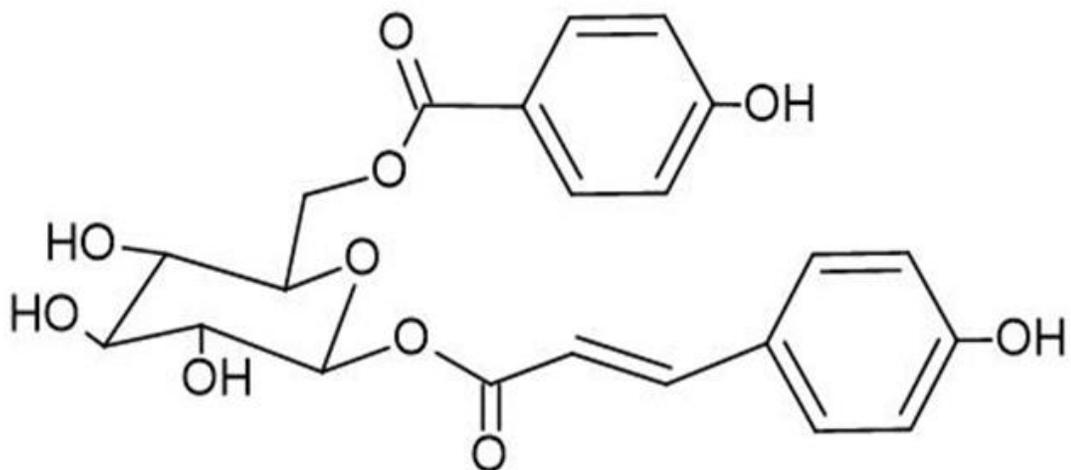
- 394 1. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. Ginebra: World Health Organization;
395 2018. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 396 2. PAHO, WHO. Tuberculosis in the Americas 2018. Washington, D. C.: Pan
397 American Health Organization, World Health Organization; 2018. Disponible
398 en:
399 <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/PAHOCDE1803>
400 [6_eng?sequence=1&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/PAHOCDE1803)
- 401 3. SALUD. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia
402 Epidemiológica. Sistema Único de Información. Número 52. Volumen 35.
403 Semana 52. 2018. Disponible en:
404 <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/425972/sem52.pdf>
- 405 4. SALUD. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia
406 Epidemiológica. Sistema Único de Información. Número 23. Volumen 36.
407 Semana 23. 2019. Disponible en:
408 <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/469528/sem23.pdf>
- 409 5. SALUD. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia
410 Epidemiológica. Sistema Único de Información. Número 01. Volumen 39.
411 Semana 01. 2022. Disponible en:
412 [https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-](https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-261547)
413 [nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-261547](https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-261547)
- 414 6. WHO. Guidelines for Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis and Patient
415 Care Update. Ginebra: World Health Organization; 2017. Disponible en:
416 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;jsessionid=90AB99CB8A9703002713BCB332AE2FF1?sequence=1)
417 [eng.pdf;jsessionid=90AB99CB8A9703002713BCB332AE2FF1?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;jsessionid=90AB99CB8A9703002713BCB332AE2FF1?sequence=1)
- 418 7. WHO. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug-and-
419 rifampicin- resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Ginebra: World Health
420 Organization; 2018. Disponible en:

- 421 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275383/WHO-CDS-TB-](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275383/WHO-CDS-TB-2018.18-eng.pdf)
422 [2018.18-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275383/WHO-CDS-TB-2018.18-eng.pdf)
- 423 8. Chetty S, Ramesh M, Singh-Pillay A, Soliman MES. Recent advancements in
424 the development of anti-tuberculosis drugs. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;
425 27(3): 370-86. DOI: [10.1016/j.bmcl.2016.11.084](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.084)
- 426 9. Hoagland DT, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-
427 resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016; 102: 55-72.
428 DOI: [10.1016/j.addr.2016.04.026](https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.026)
- 429 10. Libardo MDJ, Boshoff HIM, Barry 3d CE. The present state of the tuberculosis
430 drug development pipeline. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 42: 81-94. DOI:
431 [10.1016/j.coph.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.001)
- 432 11. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntouni F, et al.
433 Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs,
434 treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;
435 18(7): e183-e198. DOI: [10.1016/S1473-3099\(18\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30110-5)
- 436 12. Jiménez-Arellanes MA, Gutiérrez-Rebolledo G, Rojas-Tomé S, Meckes-
437 Fisher M. Medicinal plants, an important reserve of antimycobacterial and
438 antitubercular drugs: An update. *J Infect Dis Ther*. 2014; 2(6): 185. Disponible
439 en: [https://www.omicsonline.org/open-access/medicinal-plants-an-important-
440 reserve-of-antimycobacterial-and-antitubercular-2332-
441 0877.1000185.php?aid=35619](https://www.omicsonline.org/open-access/medicinal-plants-an-important-reserve-of-antimycobacterial-and-antitubercular-2332-0877.1000185.php?aid=35619)
- 442 13. Newton SM, Lau C, Wright CW. A review of antimycobacterial natural
443 products. *Phytother Res*. 2000; 14(5): 303-22. DOI: [10.1002/1099-
444 1573\(200008\)14:5<303::aid-ptr712>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:5<303::aid-ptr712>3.0.co;2-n)
- 445 14. Okunade AL, Elvin-Lewis MP, Lewis WH. Natural antimycobacterial
446 metabolites: current status. *Phytochemistry*. 2004; 65(8): 1017-32. DOI:
447 [10.1016/j.phytochem.2004.02.013](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.02.013)
- 448 15. García A, Bocanegra-García V, Palma-Nicolás JP, Rivera G. Recent
449 advances in antitubercular natural products. *Eur J Med Chem*. 2012; 49: 1-
450 23. DOI: [10.1016/j.ejmech.2011.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.029)

- 451 16. Gómez-Cansino R, Guzmán-Gutiérrez SL, Campos-Lara MG, Espitia-Pinzón
452 CI, Reyes-Chilpa R. Natural compounds from mexican medicinal plants as
453 potential drug leads for anti-tuberculosis drugs. *An Acad Bras Cienc.* 2017;
454 89(1): 31-43. DOI: [10.1590/0001-3765201720160298](https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160298)
- 455 17. Gupta VK, Kumar MM, Bisht D, Kaushik A. Plants in our combating strategies
456 against *Mycobacterium tuberculosis*: progress made and obstacles met.
457 *Pharm Biol.* 2017; 55(1): 1536-44. DOI: [10.1080/13880209.2017.1309440](https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1309440)
- 458 18. Sharma A, Flores-Vallejo RC, Cardoso-Taketa A, Villarreal ML. Antibacterial
459 activities of medicinal plants used in mexican traditional medicine. *J*
460 *Ethnopharmacol.* 2017; 208: 264-329. DOI: [10.1016/j.jep.2016.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.045)
- 461 19. Rodríguez-Flores EM, Mata-Espinosa D, Barrios-Payan J, Marquina-Castillo
462 B, Castañón-Arreola M, Hernández-Pando R. A significant therapeutic effect
463 of silymarin administered alone, or in combination with chemotherapy, in
464 experimental pulmonary tuberculosis caused by drug-sensitive or drug-
465 resistant strains: in vitro and in vivo studies. *PLoS One.* 2019; 14(5):
466 e0217457. DOI: [10.1371/journal.pone.0217457](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217457)
- 467 20. Björnsson E. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents.
468 *Int J Mol Sci.* 2016; 17(2): 224-30. DOI: [10.3390/ijms17020224](https://doi.org/10.3390/ijms17020224)
- 469 21. Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line
470 tuberculosis antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018; 18(4): 333-41.
471 DOI: [10.1097/ACI.0000000000000462](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000462)
- 472 22. Jiménez-Arellanes MA, Gutiérrez-Rebolledo GA, Meckes-Fischer M, León-
473 Díaz R. Medical plant extracts and natural compounds with a
474 hepatoprotective effect against damage caused by antitubercular drugs: A
475 review. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9(12): 1141-9. DOI:
476 [10.1016/j.apjtm.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.10.010)
- 477 23. Ramírez-Marroquín OA, Jiménez-Arellanes MA. Hepato-protective effect from
478 natural compounds, biological products and medicinal plant extracts on
479 antitubercular drug-induced liver injuries: A systematic review. *Med Aromat*
480 *Plants.* 2019; 8(5): 339. DOI: [10.35248/2167-0412.19.8.339](https://doi.org/10.35248/2167-0412.19.8.339)

- 481 24. Hernández-Sánchez KM, Garduño-Siciliano L, Luna-Herrera J, Zepeda-
482 Vallejo LG, Laguna-Rivera S, García-Gutiérrez GE, et al. Antimycobacterial
483 and hypolipemiant activities of *Bidens odorata* (Cavanilles). J
484 Ethnopharmacol. 2018; 222: 159-64. DOI: [10.1016/j.jep.2018.04.028](https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.04.028)
- 485 25. Garza BAA, Arroyo JL, González GG, González EG, González EG, de Torres
486 NW, et al. Anti-fungal and Anti-Mycobacterial activity of plants of Nuevo Leon,
487 Mexico. Pak J Pharm Sci. 2017; 30(1): 17-21. Disponible en:
488 [https://www.researchgate.net/publication/312938451_Anti-fungal_and_Anti-](https://www.researchgate.net/publication/312938451_Anti-fungal_and_Anti-Mycobacterial_activity_of_plants_of_Nuevo_Leon_Mexico)
489 [Mycobacterial activity of plants of Nuevo Leon Mexico](https://www.researchgate.net/publication/312938451_Anti-fungal_and_Anti-Mycobacterial_activity_of_plants_of_Nuevo_Leon_Mexico)
- 490 26. Pérez-González MZ, Gutiérrez-Rebolledo GA, Yépez-Mulia L, Rojas-Tomé
491 IS, Luna-Herrera J, Jiménez-Arellanes MA. Antiprotozoal, antimycobacterial,
492 and anti-inflammatory evaluation of *Cnidioscolus chayamansa* (Mc Vaugh)
493 extract and the isolated compounds. Biomed Pharmacother. 2017; 89: 89-97.
494 DOI: [10.1016/j.biopha.2017.02.021](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.021)
- 495 27. Coronado-Aceves EW, Sánchez-Escalante JJ, López-Cervantes J, Robles-
496 Zepeda RE, Velázquez C, Sánchez-Machado DI, et al. Antimycobacterial
497 activity of medicinal plants used by the Mayo people of Sonora, Mexico. J
498 Ethnopharmacol. 2016; 190: 106-15. DOI: [10.1016/j.jep.2016.05.064](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.064)
- 499 28. Robles-Zepeda RE, Coronado-Aceves EW, Velázquez-Contreras CA, Ruiz-
500 Bustos E, Navarro-Navarro M, Garibay-Escobar A. In vitro anti-mycobacterial
501 activity of nine medicinal plants used by ethnic groups in Sonora, Mexico.
502 BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 329. DOI: [10.1186/1472-6882-13-](https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-329)
503 [329](https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-329)
- 504 29. Molina-Salinas GM, Uc-Cachón H, Peña-Rodríguez LM, Dzul-Beh AJ,
505 Escobedo Gracia-Medrano RM. Bactericidal effect of the leaf extract from
506 *Musa* spp. (AAB group, silk subgroup), cv. "Manzano" against multidrug-
507 resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Food. 2019; 22(11): 1183-5.
508 DOI: [10.1089/jmf.2019.0075](https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0075)
- 509 30. Hernández-García E, García A, Garza-González E, Avalos-Alanís FG, Rivas-
510 Galindo VM, Rodríguez-Rodríguez J, Alcantar-Rosales VM, Delgadillo-Puga

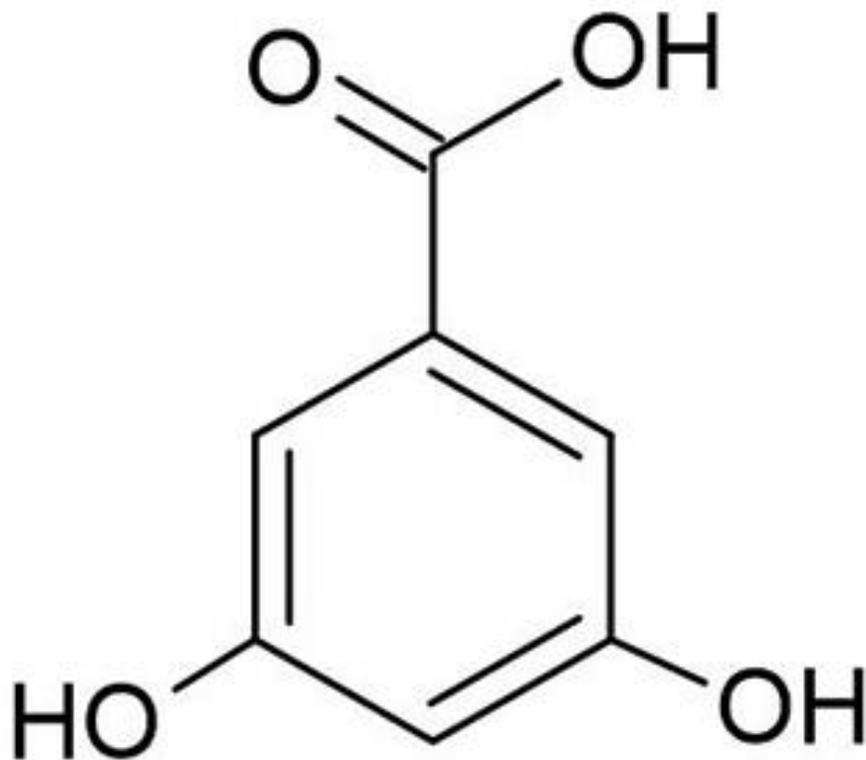
- 511 C, Camacho-Corona MR. Chemical composition of *Acacia farnesiana* (L) wild
512 fruits and its activity against *Mycobacterium tuberculosis* and dysentery
513 bacteria. J Ethnopharmacol. 2019; 230: 74-80. DOI:
514 [10.1016/j.jep.2018.10.031](https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.10.031)
- 515 31. Sánchez-Chávez AC, Salazar-Gómez A, Zepeda-Vallejo LG, Hernández de
516 Jesús ML, Quintos-Escalante M, Vargas-Díaz ME, et al. *Trixis angustifolia*
517 hexanic extract displays synergistic antibacterial activity against *M.*
518 *tuberculosis*. Nat Prod Res. 2017; 33(10): 1477-81. DOI:
519 [10.1080/14786419.2017.1416381](https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1416381)
- 520 32. Coronado-Aceves EW, Gigliarelli G, Garibay-Escobar A, Robles-Zepeda E,
521 Curini M, López-Cervantes J, et al. New Isoflavonoids from the Extract of
522 *Rhynchosia precatória* (Humb. & Bonpl. ex Willd.) DC. and their
523 antimycobacterial activity. J Ethnopharmacol. 2017; 206: 92-100. DOI:
524 [10.1016/j.jep.2017.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.05.019)
- 525 33. Coronado-Aceves EW, Velázquez C, Robles-Zepeda RE, Jiménez-Estrada
526 M, Hernández-Martínez J, Gálvez-Ruiz JC, et al. Reynosin and santamarine:
527 two sesquiterpene lactones from *Ambrosia confertiflora* with bactericidal
528 activity against clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. Pharm Biol.
529 2016; 54(11): 2623-38. DOI: [10.3109/13880209.2016.1173067](https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1173067)
- 530
- 531



532

533 **Figura 1.** Estructura química de los glicósidos.

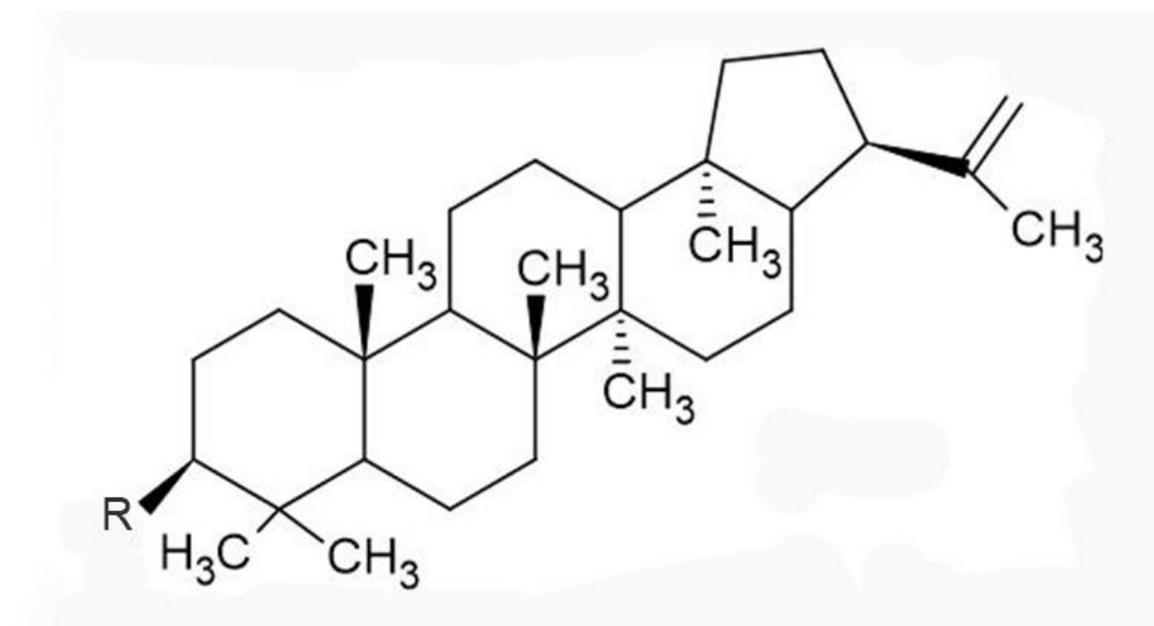
534



535

536 **Figura 2.** Estructura química del ácido 3,5-dihidrobenczoico.

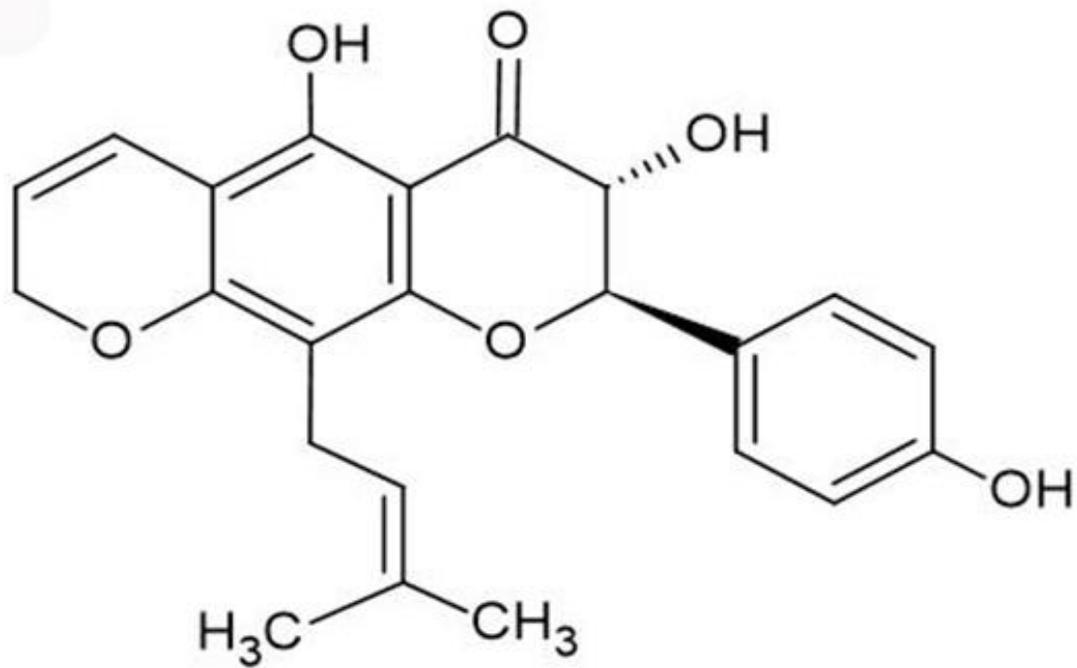
537



538

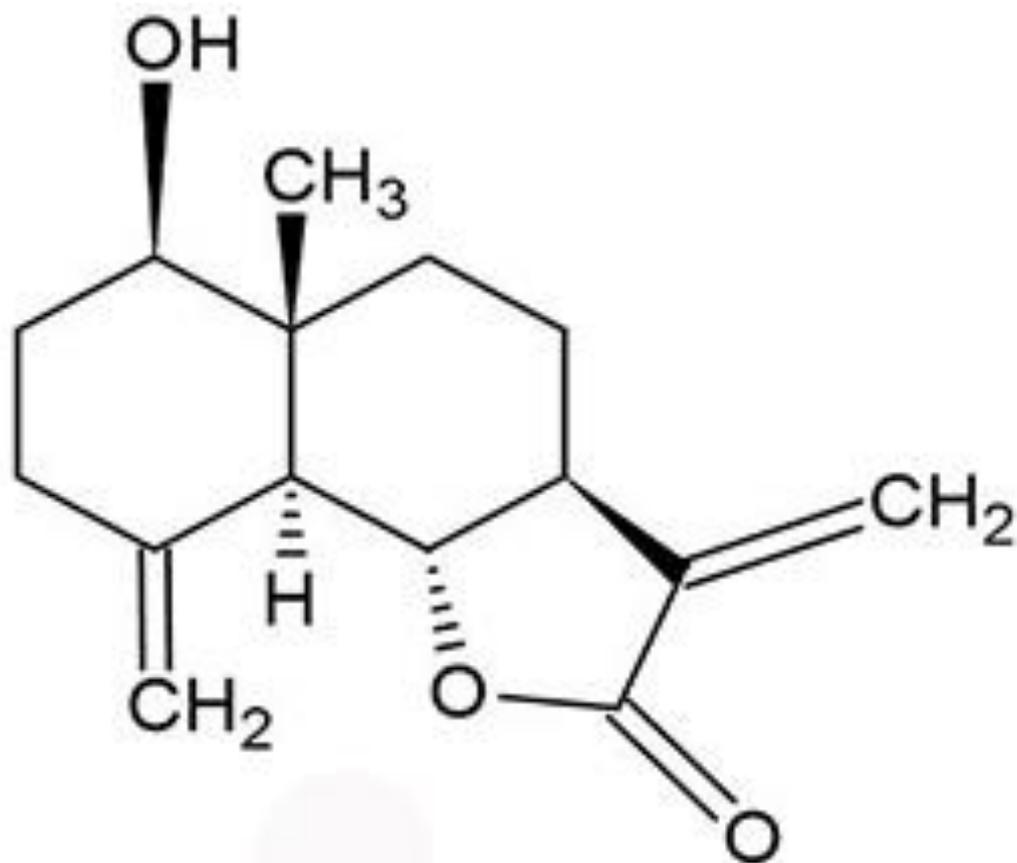
539 **Figura 3.** Estructura química base del moretenol (cuando R=OH) y del acetato
540 moretenilo (cuando R=OAc).

541



542

543 **Figura 4.** Estructura química de la lupinifolina.



544

545 **Figura 5.** Estructura química de la reinoso.

546

547

548

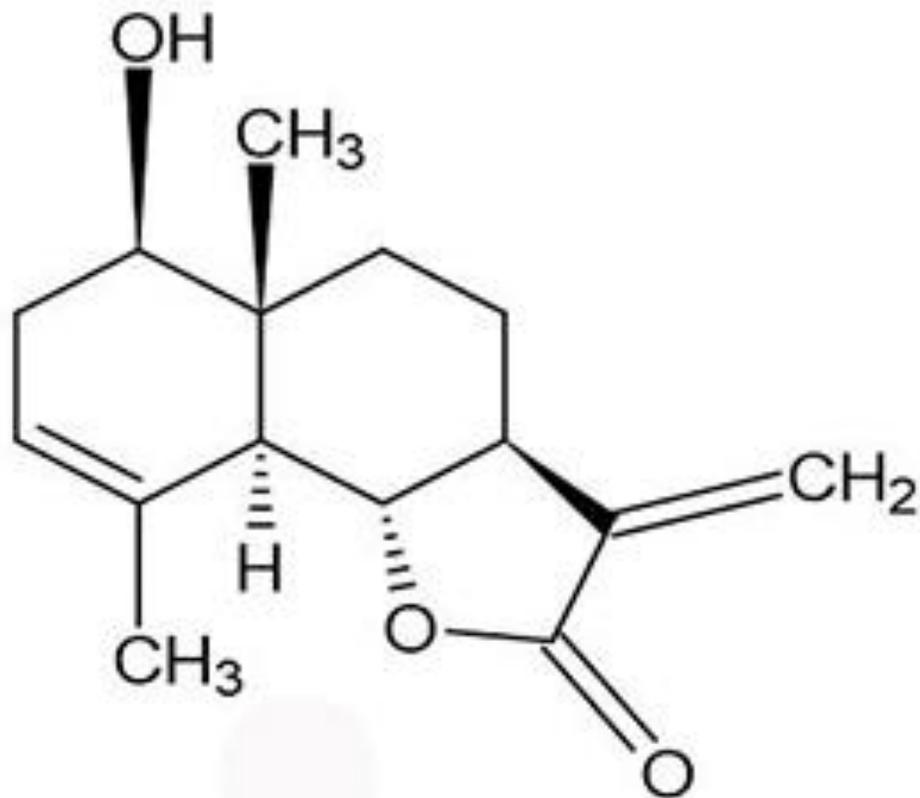
549

550

551

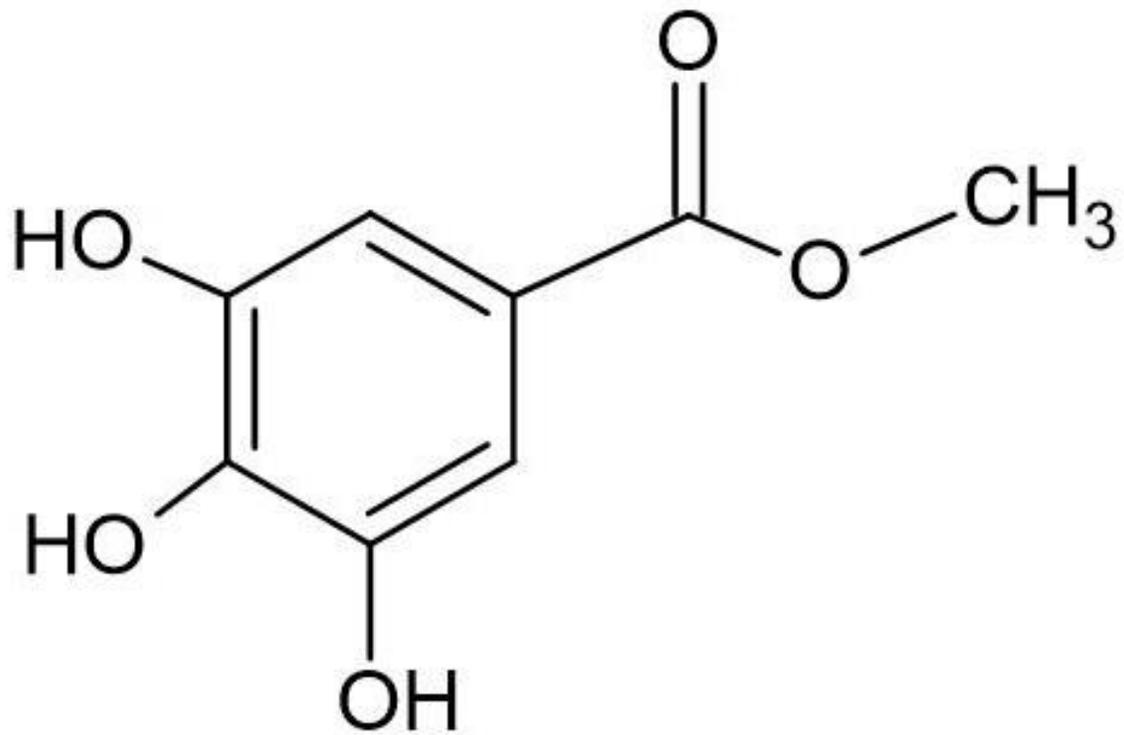
552

553



554

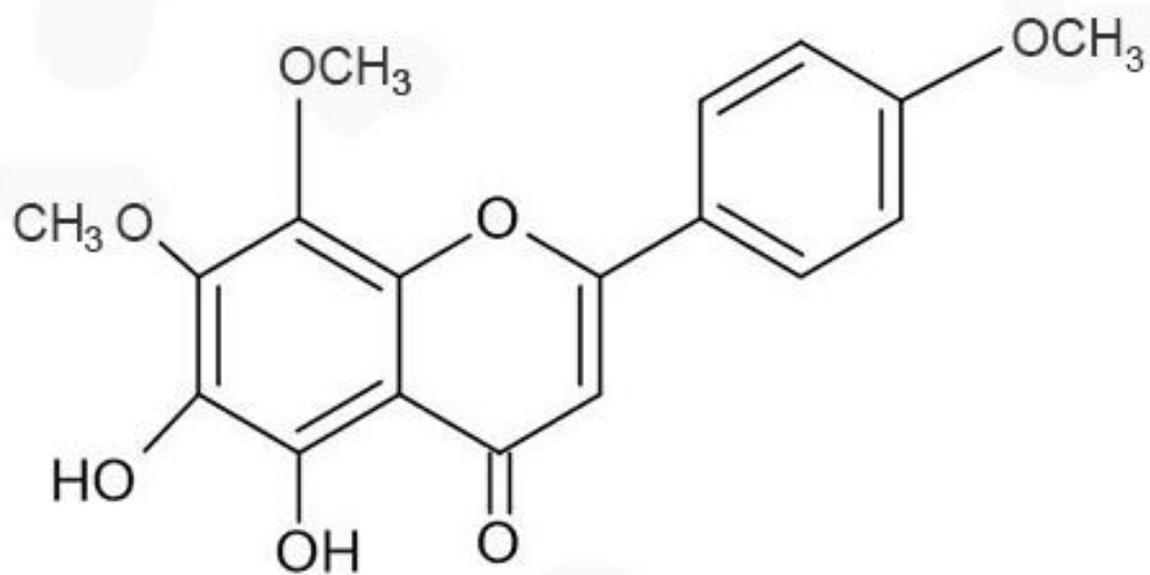
555 **Figura 6.** Estructura química de la santamarina.



556

557 **Figura 7.** Estructura química del galato de metilo.

558



559

560 **Figura 8.** Estructura química de la prebellina.