

Tamizaje de plantas con actividad sobre la adhesión fimbrial de *Escherichia coli* uropatógena

ARTÍCULO ORIGINAL AO

Screening of plants with uropathogenic *Escherichia coli* fimbrial adhesion activity

Orlando A. Abreu-Guirado¹, Guillermo Barreto-Argilagos¹, Ileana Sánchez-Ortiz², Ana Campal-Espinosa²

¹ Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Ciencias Aplicadas, Universidad de Camagüey. Camagüey, Cuba.

² Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Camagüey, Cuba.

Resumen

Introducción: Actualmente los factores de virulencia (FVs) bacterianos se investigan como dianas farmacológicas en la búsqueda de agentes antibacterianos. Los compuestos de origen vegetal pueden basar su efecto antimicrobiano en estos mecanismos; así como se ha referido su potencial en la modulación de la sensibilidad a antimicrobianos. **Objetivo:** Evaluar *in vitro* el efecto de extractos de plantas que crecen en Cuba, referidas tradicionalmente en las afecciones del tracto urinario, sobre la adhesión fimbrial de *E. coli* uropatógena y su sensibilidad al ciprofloxacino. **Métodos:** Se realizó el tamizaje *in vitro* del efecto sobre la interacción fimbria-receptor de dos cepas de *E. coli* P⁺, mediante el ensayo de hemoaglutinación con eritrocitos humanos A⁺, de la decocción y de dos extractos etanólicos (20% y 90%) de 15 especies vegetales. Además se evaluó el efecto de las plantas sobre la sensibilidad a ciprofloxacino mediante la técnica de difusión en agar. **Resultados:** En 13 plantas se evidenció actividad antiadherente en al menos uno de los tres tipos de extractos ensayados. Las decocciones de doce especies inhibieron la adhesión fimbrial. Se reporta este tipo de actividad por primera vez en once especies vegetales. En ocho plantas se incrementó la sensibilidad bacteriana sobre el antibiótico. **Conclusión:** La actividad constatada sobre la adhesión fimbrial y la antibioresistencia son de interés etnofarmacológico. Los resultados constituyen un incentivo para continuar las investigaciones sobre los FVs como mecanismo de acción antibacteriano y corroborar el uso tradicional de estas especies vegetales frente a las ITU.

Palabras claves: Antibacterianos, *Escherichia coli* uropatógena, fimbria, agentes antimicrobianos (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Currently bacterial virulence factors (FVs) are investigated as pharmacological targets in the search of antibacterial agents. Plant compounds can establish its antimicrobial effects by means of these mechanisms and the potential of plants in modulation of sensibility to antimicrobial has been also referred as well. **Objective.** To evaluate *in vitro* the effect of medicinal plants growing in Cuba, reported traditionally for urinary symptoms, on fimbrial adhesion of uropathogenic *E. coli* and its sensibility to ciprofloxacin. **Methods.** In two *E. coli* P⁺ strains was carried out an *in vitro* screening of activity on the fimbriae-receptor interaction of 15 plant species ethanolic extracts (20% y 90%) and decoctions, by means of human A⁺ erythrocytes hemagglutination bioassay. Besides, was evaluated the plant effect on the sensibility of strains to ciprofloxacin by the agar diffusion method. **Results.** In 13 plants species antiadherent activity was determined in at least one of the tree extract types. Decoctions of twelve species inhibited fimbrial adhesion. This kind of activity were reported for the first time in 11 plant species. Eight plants increase bacterial sensibility to the antibiotic. **Conclusions.** Verified activity on fimbrial adhesion and antibioresistance are of ethnopharmacologic interest. Results constitute an incentive to further research on VFs as antibacterial mechanism of action and to corroborate traditional use of this plant species in UTIs.

Keywords: Anti-Bacterial Agents, antimicrobial agents, uropathogenic *Escherichia coli*, fimbriae (Source: MeSH NLM).

DOI: [10.26722/rpmi.2024.v9n4.800](https://doi.org/10.26722/rpmi.2024.v9n4.800)

Información del artículo

Fecha de recibido

15 de octubre del 2024

Fecha de aprobado

12 de diciembre del 2024

Correspondencia

Orlando A. Abreu-Guirado

orlando.abreu@reduc.edu.cu

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del artículo.

Contribuciones de autoría

OAA: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición. GBA: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición. ISO: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición. ACE: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición. Todos los autores aprobaron la versión final a publicar.

Financiamiento

Autofinanciado.

Citar como:

Abreu-Guirado OA, Barreto-Argilagos G, Sánchez-Ortiz I, Campal-Espinoza A.

Tamizaje de plantas con actividad sobre la adhesión fimbrial de *Escherichia coli* uropatógena. Rev Peru Med Integrativa. 2024; 9(4):6-14.

doi:[10.26722/rpmi.2024.v9n4.800](https://doi.org/10.26722/rpmi.2024.v9n4.800)

Introducción

Escherichia coli uropatógena (ECUP) es el microorganismo predominante en las infecciones del tracto urinario (ITUs). Se encuentra involucrada en el 75 % de las variantes no complicadas y el 65 % de las complicadas [1]. En Latinoamérica, ECUP es el principal microorganismo causante de ITUs, presentando elevados niveles de resistencia microbiana [2]. En Cuba, diversos estudios de susceptibilidad de ECUP a antimicrobianos, tanto en hospitales como en comunidades de distintas provincias, han reportado altos niveles de resistencia a los antimicrobianos comúnmente empleados para tratar ITUs [3,4]. Además, a nivel hospitalario, se ha identificado la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) [5].

La adhesión de ECUP a receptores de la mucosa, mediada por fimbrias como las tipo P, es clave para su patogenicidad y está codificada en "islas de patogenicidad" junto con otros FVs y mecanismos de resistencia. Interferir en este proceso representa una estrategia terapéutica relevante [1,9–15]. En los últimos años, la evaluación de compuestos vegetales ha emergido como una alternativa para inhibir FVs bacterianos [16–19]. Silva et al. [20] identificaron 371 fitoquímicos con esta actividad, abriendo nuevas perspectivas para la investigación etnofarmacológica, que busca validar el uso tradicional de plantas medicinales en ITUs [9,21–23].

Existen referencias sobre la actividad de extractos y compuestos de plantas medicinales de diferentes regiones del mundo en la inhibición de diversos FVs, incluida la adhesión fimbrial de ECUP [9,10,16,20]. En Estados Unidos, se comercializan suplementos dietéticos a base del fruto de *Vaccinium macrocarpon* (Ericaceae), conocido como arándano americano o cranberry, para el tratamiento y prevención de ITUs. Desde la década de 1980, diversos estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* han demostrado su efecto sobre la adhesión fimbrial de *E. coli* P⁺ [22]. Además, meta-análisis de investigaciones clínicas sitúan a este producto de origen vegetal como líder frente a los FVs en las ITUs [24,25].

Es probable que las plantas utilizadas popularmente para tratar afecciones del sistema urinario, aunque no posean una actividad antimicrobiana destacada, basen su efectividad en la interferencia de FVs clave, como las fimbrias. También podrían actuar en sinergia con otros efectos, como diurético, modulador de resistencia microbiana, bacteriostático o bactericida moderado [22]. El objetivo de este trabajo es evaluar *in vitro* el efecto de extractos de

plantas que crecen en Cuba, referidas tradicionalmente en las afecciones del tracto urinario, sobre la adhesión fimbrial de *E. coli* uropatógena y su sensibilidad al ciprofloxacino.

Metodología

Diseño y área de estudio

Se realizó un estudio experimental *in vitro* en el Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos de la Facultad de Ciencias Aplicadas de la Universidad de Camagüey, Cuba, y en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, también en Camagüey. Las especies seleccionadas fueron identificadas y colectadas en localidades cubanas con antecedentes de uso tradicional en afecciones del tracto urinario.

Población y muestra

La población consistió en cepas bacterianas de ECUP. Se seleccionaron dos cepas: la de referencia ATCC 70033 (J96) y un aislado clínico (185) obtenido de una paciente con ITUs, esta última con perfil de resistencia tipo *wild type*. Ambas cepas fueron cultivadas y preparadas bajo condiciones controladas para su uso en los bioensayos.

Variables e instrumentos

Las variables evaluadas fueron la capacidad de los extractos vegetales para inhibir la adhesión fimbrial bacteriana y su efecto sobre la sensibilidad al ciprofloxacino. Los grupos experimentales incluyeron tres tipos de extractos vegetales (etanólico al 20 %, etanólico al 90 % y decocción) obtenidos de quince especies de plantas. Para evaluar la adhesión fimbrial, se utilizó el ensayo de hemoaglutinación con eritrocitos humanos A⁺, exponiendo las dos cepas de ECUP a las diferentes concentraciones de los extractos. La sensibilidad bacteriana al ciprofloxacino se determinó mediante el método de difusión en agar, utilizando discos impregnados con 5 µg del antibiótico. Los grupos de control incluyeron suspensiones bacterianas sin exposición a los extractos para evaluar la adhesión fimbrial, y medios de cultivo con discos de ciprofloxacino sin extractos para el análisis de resistencia bacteriana.

Procedimientos

Material vegetal

La selección de las plantas evaluadas se realizó principalmente por el criterio etnobotánico de su empleo para el tratamiento de afecciones del sistema urinario, o especies afines de géneros reportados con esta actividad. En

la Tabla 1 se resumen las particularidades taxonómicas, nombre común y la parte empleada de las 15 plantas estudiadas; en el caso de *V. ramonii* se estudiaron las hojas y las ramas.

Todas las especies se colectaron en el Municipio Camagüey, Camagüey, excepto: *R. mangle* (Santa Cruz del Sur, Camagüey) y *V. ramonii* (Moncada, Viñales, Pinar del Río). La identificación botánica se realizó en el Herbario "Julián Acuña Galé" de la Universidad de Camagüey (HISP), donde se depositaron especímenes de muestra. El material vegetal se secó a la sombra, y posteriormente se redujo manualmente el tamaño de partícula de la droga.

Para obtener los extractos etanólicos, primero fue humectada la droga seca con el solvente durante tres horas, se maceró por cinco días a partir de 20 g de droga en 100 ml en etanol de 20 y 90 grados alcohólicos. Se filtró con papel de filtro y el solvente se evaporó en horno con recirculación de aire a 40 °C. La misma cantidad de droga cruda se empleó para obtener una decocción, calentándose durante cinco minutos después de comenzar a ebullición y se completó

hasta el volumen inicial con agua destilada, según Miranda y Cuellar [26].

Determinación *in vitro* del efecto inhibitorio en la adhesión fimbrial de los extractos

El efecto inhibitorio de los extractos se estableció de forma cualitativa mediante el ensayo de hemoaglutinación de las cepas de *E. coli* P⁺ en presencia de eritrocitos humanos A⁺, según la metodología para evaluar la adhesión fimbrial de cepas enterotoxigénicas *E. coli*, sugerida por Barreto *et al.* [27]. Para este estudio se utilizaron dos cepas de ECUP: la referente ATCC 70033 (J96) y un aislado salvaje (185) procedente de una paciente con ITU.

Para poner en contacto los cultivos bacterianos con las soluciones de los extractos vegetales a una concentración subletal de hasta 1/8 Vol/Vol, se realizaron dos subcultivos por 24 horas en tubos de cultivo con 3 ml de medio líquido con Caldo Nutriente (BIOCEN) y uno en medio sólido en placas de Petri con Agar Nutriente (BIOCEN) por 24 horas, a partir de este crecimiento se prepararon suspensiones bacterianas a una concentración de 0,5 en la escala de McFarland para realizar el bioensayo.

Tabla 1. Identidad y parte de las plantas evaluadas.

Especie	Familia	Nombre común	Parte empleada
<i>Achyranthes aspera</i> L.	<i>Amaranthaceae</i>	Rabo de Gato	Parte Aérea
<i>Agdestis clematidea</i> Moç. et Sessé	<i>Phytolaccaceae</i>	Flor de Peo	Raíz tuberosa
<i>Caesalpinia bahamensis</i> Lam. subsp. <i>bahamensis</i>	<i>Caesalpinaceae</i>	Brasilete	Corazón del Leño
<i>Dendropemon confertiflorus</i> (Krug & Urban in Urban) Leiva & Arias	<i>Loranthaceae</i>	Palo Caballero, Injerto	Hojas
<i>Lepidium virginicum</i> L.	<i>Apiaceae</i>	Mastuerzo	Sumidad Florida
<i>Melia azederach</i> L.	<i>Meliaceae</i>	Paraíso, Prusiana	Foliolos
<i>Momordica charantia</i> L.	<i>Cucurbitaceae</i>	Cundeamor	Sumidad Foliácea
<i>Morinda roioi</i> L.	<i>Rubiaceae</i>	Palo Garañón	Raíz
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	<i>Moringaceae</i>	Paraíso Francés, Tilo Americano	Foliolos
<i>Pilea microphylla</i> Liebm.	<i>Urticaceae</i>	Frescura	Parte Aérea
^a <i>Piper aduncum</i> subsp. <i>ossanum</i> (C DC.) Saralegui (<i>P. ossanum</i>)	<i>Piperaceae</i>	Platanillo de Cuba	Hojas
<i>Rizophora mangle</i> L.	<i>Rizophoraceae</i>	Mangle Rojo	Corteza
<i>Priva lappulacea</i> Pers.	<i>Verbenaceae</i>	Rabo de gato	Sumidad Florida
<i>Turnera ulmifolia</i> L.	<i>Turneraceae</i>	Marilope, Tapón	Sumidad Florida
* <i>Vaccinium ramonii</i> Griseb.	<i>Ericaceae</i>	-	Hojas, Ramas

* Especies endémicas.

El bioensayo se realizó en una microplaca para ELISA de fondos cóncavos, 25µl de cada suspensión bacteriana se puso en contacto con 25µl de una solución de eritrocitos humanos A⁺ al 5% y se observó la homogeneidad de la mezcla, si luego de cinco minutos no tuvo lugar la reacción de hemoaglutinación que caracteriza el acoplamiento fimbria-receptor, el extracto se consideró activo y por el contrario, si ocurrió la hemoaglutinación, fue inactivo. El experimento se realizó por triplicado.

Evaluación de la modulación de la resistencia bacteriana de los extractos

Se evaluó la influencia del extracto etanólico (90%) de las especies vegetales sobre la resistencia de las dos cepas de ECUP mencionadas al ciprofloxacino, una fluorquinolona usualmente empleada en Cuba para el tratamiento de las UTIs. Las bacterias luego de crecer 24 horas en Caldo Muller-Hinton (Oxoid) a concentraciones

subletales de los extractos, se sembraron en Agar Muller-Hinton (Oxoid) y se determinó la inhibición del crecimiento bacteriano mediante el método de difusión en agar según el CLSI [28], para lo cual se emplearon discos estériles de ciprofloxacino (5 µg) (Oxoid). El experimento se realizó por triplicado.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva para identificar patrones en la actividad de los extractos sobre la adhesión fimbrial y la sensibilidad bacteriana al ciprofloxacino, calculando porcentajes de actividad para cada tipo de extracto (etanólicos al 20 %, 90 % y decocciones) y cepa bacteriana (*ECUP*, cepas 185 y ATCC 70033). Los datos sobre inhibición de la adhesión fimbrial se resumieron en frecuencias absolutas y relativas, mientras que la sensibilidad al antibiótico se expresó en diámetros de inhibición (mm), comparando los efectos entre cepas y extractos. También se evaluaron similitudes y discrepancias en la actividad entre las cepas, describiendo las coincidencias en la actividad antiadherente y moduladora de resistencia según los extractos. Los resultados fueron interpretados en función de umbrales de significancia biológica, aunque no se realizó análisis inferencial.

Aspectos éticos

En la realización de esta investigación la colecta del material vegetal se realizó de forma responsable y respetuosa con el ambiente; así como el manejo de los especímenes microbiológicos. Se tuvo la aprobación de la institución en donde se realizó el estudio.

RESULTADOS

Determinación *in vitro* del efecto inhibitorio en la adhesión fimbrial de los extractos

En la Tabla 2 se exponen los resultados del efecto inhibitorio de los extractos de 16 muestras vegetales de las 15 especies investigadas, sobre la adhesión fimbrial a eritrocitos humanos A⁺. En 13 plantas se verificó la interferencia sobre la adhesión fimbrial en al menos uno de los extractos. En ocho especies se evidenció actividad en todos los extractos frente a las dos cepas bacterianas, en dos plantas no se verificó efecto de ningún extracto en las dos cepas, solo las decocciones de dos plantas no mostraron efecto en las dos cepas. Se apreció un comportamiento similar de la actividad entre las dos cepas bacterianas en todos los tipos de extractos vegetales, excepto en dos especies.

Tabla 2. Efecto de los extractos vegetales sobre la adhesión de *E. coli* P⁺ uropatógena a eritrocitos humanos A⁺.

Especie	Adhesión fimbrial					
	Cepa de <i>Escherichia coli</i>					
	D	185	90	D	20	90
<i>Achyranthes aspera</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Agdestis clematidea</i>	-	+	-	-	-	-
<i>Caesalpinia bahamensis</i> subsp. <i>Bahamensis</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Dendropemon purpureus</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Lepidium virginicum</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Melia azederach</i>	+	-	-	+	-	-
<i>Momordica charantia</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Morinda roioi</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Moringa oleifera</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Pilea microphylla</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Piper aduncum</i> subsp. <i>ossanum</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Rizophora mangle</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Priva lappulacea</i>	-	NE	+	NE	-	-
<i>Turnera ulmifolia</i>	+	-	-	+	-	-
<i>Vaccinium ramonii</i> (hojas)	-	NE	NE	-	NE	NE
<i>Vaccinium ramonii</i> (ramas)	-	NE	NE	-	NE	NE
Control	+	+	+	+	+	+

D: Decocción. 20: Etanol 20%. 90: Etanol de 90%. N E: No evaluado. +: Adhesión fimbrial.-: No adhesión fimbrial (efecto deseado).

En la Tabla 3 se muestra el porcentaje de los extractos vegetales con actividad sobre la adhesión fimbrial según el tipo de extracto y la cepa de ECUP. Los valores de

porcentaje total de actividad en los tres tipos de extractos para las dos cepas superan el 75%.

Tabla 3. Porcentaje del total de extractos vegetales con actividad sobre la adhesión fimbrial de *E. coli* P⁺ uropatógena a eritrocitos humanos A⁺.

	Cepa de <i>Escherichia coli</i>					
	185			ATCC 70033		
	D	20	90	D	20	90
Porcentaje (%) de actividad de extractos sobre la adhesión fimbrial	75	77	78	80	85	85

Evaluación de la modulación de la resistencia bacteriana de los extractos

En la Tabla 4 aparece el efecto sobre la resistencia microbiana del extracto etanólico 90% en las dos cepas de ECUP. En la cepa autóctona y en la cepa de referencia se detectó un incremento de la sensibilidad al

ciprofloxacino en nueve y seis muestras vegetales respectivamente. La actividad sobre la resistencia microbiana al antibiótico en la cepa de referencia y la autóctona coincidió con el efecto sobre la adhesión fimbrial bacteriana en seis y cuatro extractos de plantas, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto del extracto etanólico (90 %) sobre la sensibilidad de ECUP al Ciprofloxacino.

Especie (extracto etanólico 90 %)	Sensibilidad* cepa de <i>E. coli</i>	
	185	ATCC 700336
<i>Achyranthes aspera</i>	23	21
<i>Agdestis clematidea</i>	29	23
<i>Caesalpinia bahamensis</i> subsp. <i>Bahamensis</i>	24	25
<i>Dendropemon purpureus</i>	18	19
<i>Lepidium virginicum</i>	20	19
<i>Melia azederach</i>	23	20
<i>Momordica charantia</i>	21	20
<i>Morinda roioc</i>	26	20
<i>Moringa oleífera</i>	24	21
<i>Pilea microphylla</i>	28	21
<i>Piper aduncum</i> subsp. <i>ossanum</i>	28	25
<i>Rizophora mangle</i>	25	26
<i>Priva lappulacea</i>	23	19
<i>Turnera ulmifolia</i>	18	18
<i>Vaccinium ramonii</i> (hojas)	27	23
<i>Vaccinium ramonii</i> (ramas)	24	25
Ciprofloxacino	22	21

* Diámetro de inhibición en mm

DISCUSIÓN

Resulta notable el número elevado de especies y de extractos vegetales que inhibieron en ambas cepas de ECUP evaluadas la adhesión fimbrial a los eritrocitos humanos A⁺, esto pudiera estar determinado porque las plantas fueron seleccionadas principalmente porque tenían referencia de empleo tradicional en el tratamiento de las ITUs. Silva *et al.* [20], refiere metabolitos usuales

en el Reino Vegetal como ácidos fenólicos, cumarinas y flavonoides, con efecto sobre genes involucrados en la codificación de fimbrias y pelos en *E. coli*.

El efecto determinado frente a la adhesión fimbrial bacteriana de ECUP de las especies vegetales estudiadas parece ser el primer reporte en este sentido, excepto para la inhibición de la decocción y extractos etanólicos de *A. aspera* y *L. virginicum*, evaluadas previamente en un estudio frente a la cepa ATCC 25922 [9].

La actividad antiadherente hallada en doce extractos obtenidos por decocción, sugiere la posibilidad de la relación entre esta forma de preparación tradicional de las plantas para tratar las ITU y la posibilidad de que en este efecto estén involucrados mecanismos en los que se involucren FVs como las fimbrias.

En varias de las especies evaluadas se ha demostrado que poseen una actividad antimicrobiana pobre o nula ante *E. coli*. Por ejemplo extractos acetónicos de *A. clematidea*, *D. confertiflorus* y *V. ramonii*, no presentaron efecto de inhibición del crecimiento bacteriano en tres cepas de *E. coli*; mientras que *C. bahamensis* sí mostró actividad [29]; en otro estudio con estas mismas cepas el efecto del extracto etanólico de *P. aduncum* fue pobre [30]. Tampoco se refiere actividad frente a esta bacteria en los extractos acuosos de *A. aspera* y *M. oleifera* [31] o en el diclorometánico de *M. roioc* [32].

En el caso de *P. aduncum*, con gran aval de empleo tradicional en Cuba [33,34] y otros países [35] en diversas enfermedades infecciosas que incluyen afecciones genitourinarias, los estudios muestran resultados divergentes en cuanto a la actividad de sus extractos etanólicos frente a *E. coli* [36-38].

Sobre *D. confertiflorus*, al parecer no hay ningún otro estudio de actividad biológica, ni reporte de uso tradicional; mientras que de *A. clematidea*, solo se ha publicado el empleo de sus raíces tuberosas para tratar las ITU y la litiasis renal en el Municipio Amancio Rodríguez, Las Tunas, Cuba [39].

Si en algunas de las plantas evaluadas, además de una moderada acción bactericida o bacteriostática y de algún efecto diurético, poseyeran actividad sobre FVs bacterianos como la fimbria P, se establecerían de forma sinérgica diferentes mecanismos para evitar el establecimiento bacteriano y combatir infecciones que involucren ECUP [9,10,20,21].

El mecanismo antibacteriano que involucra la fimbria P se ha descrito extensamente en *V. macrocarpum*. Ahuja et al. [40] describieron el efecto inhibitorio irreversible de esta planta sobre la fimbria P de *E. coli* JR1 luego de efectuar dos pases sucesivos a la cepa en agar CFA con jugo del fruto al 25%, microfotografías electrónicas demostraron la pérdida total de la fimbria o daño en su estructura. Wojnicz et al. [16], también determinaron mediante el ensayo con eritrocitos humanos, la inhibición

de la adhesión de ECUP P⁺ del extracto acuoso (1mg/ml) de *Vaccinium vitis-idaea*.

El equipo de Rafsanjany et al. [21] al evaluar el efecto de extractos vegetales en la adhesión de ECUP 2980 a células vesicales humanas T24, constataron que el tratamiento previo a la cepa con los extractos de *Agropyron repens* (rizoma) y *Zea mays* (estigma) disminuyeron la adhesión bacteriana; mientras que en las hojas de *Betula* spp., *Orthosiphon stamineus* y *Urtica* spp. se mostró el efecto al interactuar previamente con las células T24. Al enfrentar la bacteria y las células tratadas por separado con los respectivos extractos se evidenció un efecto sinérgico en la actividad evaluada.

Los mecanismos a nivel molecular mediante los que se interfiere la adhesión bacteriana, se ha descrito pudieran estar asociados a una inhibición a nivel plasmídico de la expresión fimbrial. Esto puede ser debido a metabolitos vegetales que actúan como represores de los genes relacionados con las subunidades estructurales de la fimbria P, su transporte o fijación en la superficie celular; así como a la interferencia de los receptores de las células eucariotas [9,21].

El incremento de la sensibilidad de ECUP a los antimicrobianos de los extractos etanólicos de ocho plantas, también resulta promisorio por cuanto sería otra posibilidad en la terapéutica frente a cepas de ECUP antibioresistentes. A la vez que la acción a dosis subletales de fitocompuestos sobre FVs bacterianos, que no provocan una presión de selección elevada, generaría a largo plazo una menor probabilidad de desarrollo de resistencia microbiana [20].

El hecho de que algunas plantas tengan efecto en las dos actividades evaluadas es de importancia, ya que son efectos antimicrobianos que actúan simultáneamente, o de forma sinérgica contra ECUP. Por otro lado, si se verificaran en algunas de estas especies vegetales otros efectos deseados en el tratamiento de las ITUs como bacteriostático, inmunomodulador o diurético, también se aportarían estas actividades en el proceso de superar el cuadro infeccioso. Con todas estas posibilidades se abren nuevas perspectivas para continuar el estudio de la actividad de plantas medicinales sobre FVs de ECUP o sus receptores en las células uroepiteliales.

Una de las limitaciones del presente estudio es el uso exclusivo de una técnica cualitativa para determinar

indirectamente la interacción fimbria-receptor, sin evaluar parámetros como la concentración mínima inhibitoria (MIC), que es importante para la aplicación clínica. No obstante, el bioensayo empleado es sencillo, económico y eficaz para realizar un tamizaje inicial de un número considerable de extractos vegetales, lo que permite identificar especies con potencial terapéutico y sentar las bases para estudios más definitivos. Por otra parte, es importante destacar que ciprofloxacino, utilizado en este estudio, ya no se considera dentro del arsenal terapéutico empírico para ITUs en entornos comunitarios y hospitalarios. Para futuras investigaciones, sería relevante comparar los extractos evaluados con otros antibióticos como nitrofurantoína, fosfomicina o ceftriaxona, que tienen mayor aplicabilidad clínica en la actualidad.

Asimismo, se recomienda que la patogenia de *Escherichia coli* y el efecto de los principios activos se evalúen en modelos experimentales que simulen la formación de biofilms, ya que estos tienen bastante relevancia en la práctica clínica. Finalmente, se propone extender las investigaciones *in vitro* a otros factores de virulencia, otras cepas de ECUP y otras especies bacterianas, así como realizar estudios *in vivo* que permitan confirmar y comprender los mecanismos moleculares responsables de la disrupción del efecto de los factores de virulencia. Pese a estas limitaciones, el tamizaje realizado constituye un avance significativo al explorar un conjunto diverso de especies vegetales, brindando una base valiosa para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

CONCLUSIÓN

Al menos uno de los tres tipos de extractos investigados de 14 de las 16 muestras de 15 especies vegetales evaluadas interfiere *in vitro* la adhesión de la fimbria P en alguna de las dos cepas de ECUP evaluadas, lo cual es de importancia etnofarmacológica, debido a que indican posibles mecanismos mediante los cuales estas plantas medicinales pueden ejercer su acción ante FVs bacterianos en las ITUs causadas por ECUP. Los extractos de varias de estas especies también pueden incrementar la sensibilidad al ciprofloxacino, lo cual constituye otra actividad de interés para tratamiento de las ITUs. Los resultados obtenidos podrían avalar el empleo tradicional de estas plantas en las ITUs y abren perspectivas de

investigación para desarrollar medicamentos herbarios con este fin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(4):211–226. doi:[10.1038/s41579-020-0324-0](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0)
2. Barrios-Villa E, Picón LR, Reynaga RB, de la Paz Arenas-Hernández MM. An Updated Overview on the Resistance and Virulence of UPEC. In *Trending Topics in Escherichia coli Research: The Latin American Perspective*. Springer International Publishing. 2023. p.249-276. doi:[10.1007/978-3-031-29882-0_11](https://doi.org/10.1007/978-3-031-29882-0_11)
3. Collado O, Barreto H, Rodríguez H, Barreto G, Abreu O. Especies bacterianas asociadas a infecciones del tracto urinario. *Arch Méd Camagüey*. 2017;21(4): 479-486.
4. Brito E, Lovelle C, Almeida DZ, Ramírez RA, Castillo LL. Antimicrobial resistance in patients with Urinary Tract Infection. *Multimed*. 2021;(25)6:e1481.
5. Carmona-Cartaya Y, Hidalgo-Benito M, Borges-Mateus LM, Pereda-Navales N, González-Molina MK, Quiñones-Pérez D. Community-Acquired Uropathogenic *Escherichia coli*, Antimicrobial Susceptibility, and Extended-Spectrum Beta-Lactamase Detection. *MEDICC Review*. 2022;24(2). doi:[10.37757/mr2022.v24.n2.2](https://doi.org/10.37757/mr2022.v24.n2.2)
6. Johnson DI. Bacterial Pathogens and Their Virulence Factors. Londres: Springer Cham.; 2018. 461 p. doi:[10.1007/978-3-319-67651-7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67651-7)
7. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol. J. Microbiol*. 2019;68(4):403–415. doi:[10.33073/pjm-2019-048](https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048)
8. Rozwadowski M, Gawel D. Molecular Factors and Mechanisms Driving Multidrug Resistance in Uropathogenic *Escherichia coli*—An Update. *Genes*. 2022;13(8):1397. doi:[10.3390/genes13081397](https://doi.org/10.3390/genes13081397)
9. Barreto G, Campal A, Abreu O, Velásquez B. El bloqueo de la adhesión fimbrial como opción terapéutica. *Rev Prod Anim*. 2001;13(1)71-82.

10. Abreu O, Barreto G. Antiadhesive Antibacterial Effect of Plant Compounds. En: V. Rao, editor. Phytochemicals as Nutraceuticals- Global Approaches to Their Role in Nutrition and Health. InTech; 2012. p. 43-66. doi:[10.5772/27997](https://doi.org/10.5772/27997)
11. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, Lavigne J-P, Sotto A. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. Front. Microbiol. 2020;11:1509. doi:[10.3389/fmicb.2020.01509](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01509)
12. Chen YC, Lee WC, Chuang YC. Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7055. doi:[10.3390/ijms24087055](https://doi.org/10.3390/ijms24087055)
13. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. BMC Microbiology 2019;19(1):1-6. doi:[10.1186/s12866-019-1587-3](https://doi.org/10.1186/s12866-019-1587-3)
14. Firoozeh F, Zibaei M, Badmasti F, Khaledi A. Virulence factors, antimicrobial resistance and the relationship between these characteristics in uropathogenic *Escherichia coli*. Gene Reports. 2022;27:101622. doi:[10.1016/j.genrep.2022.101622](https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101622)
15. Navarro-García F, Serapio-Palacios A, González-Pedrajo B, Larzábal M, Molina N, Vidal R. New Molecular Mechanisms of Virulence and Pathogenesis in *E. coli*. In: Torres, A.G. (eds) Trending Topics in *Escherichia coli* Research. Springer, Cham. 2023. p.79-106. doi:[10.1007/978-3-031-29882-0_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-29882-0_4)
16. Wojnicz D, Kucharska AZ, Sokół-Łętowska A, Kicia M, Tichaczek-Gosk D. Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*. Urol Res. 2012;40(6):683–697. doi:[10.1007/s00240-012-0499-6](https://doi.org/10.1007/s00240-012-0499-6)
17. Daswani PG. Non-antibiotic potential of medicinal plants to combat urinary tract infections. Current science. 2019;117(9):1459-1468. doi:[10.18520/cs/v117/i9/1459-1468](https://doi.org/10.18520/cs/v117/i9/1459-1468)
18. Tamadonfar KO, Omattage NS, Spaulding CN, Hultgren SJ. Reaching the end of the line: urinary tract infections. Microbiol Spectrum. 2019;7(3). doi:[10.1128/microbiolspec.BAI-0014-2019](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAI-0014-2019)
19. Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains-new strategies for an old pathogen. Microorganisms. 2022;10(7):1425. doi:[10.3390/microorganisms10071425](https://doi.org/10.3390/microorganisms10071425)
20. Silva LN, Zimmer KR, Macedo AJ, Trentin DS. Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. Chem Rev. 2016;116(16):9162-9236. doi:[10.1021/acs.chemrev.6b00184](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00184)
21. Rafsanjany N, Lechtenberg M, Petereit F, Hensel A. Antiadhesion as a functional concept for protection against uropathogenic *Escherichia coli*: *in vitro* studies with traditionally used plants with antiadhesive activity against uropathogenic *Escherichia coli*. J Ethnopharmacol. 2013;145 (2): 591–597. doi:[10.1016/j.jep.2012.11.035](https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.035)
22. Abreu O, Barreto G, Prieto S. *Vaccinium* (Ericaceae): Ethnobotany and pharmacological potentials. Emir J Food Agric. 2014;26(7):577-591. doi:[10.9755/ejfa.v26i7.16404](https://doi.org/10.9755/ejfa.v26i7.16404)
23. Shaheen G, Akram M, Jabeen F, Ali Shah SM, Munir N, Daniyal M, Riaz M, Tahir IM, Ghauri AO, Sultana S, Zainab R, Khan M. Therapeutic potential of medicinal plants for the management of urinary tract infection: A systematic review. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2019;46(7):613-624. doi:[10.1111/1440-1681.13092](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13092)
24. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J, et al. Antiadhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: What can we learn from cranberry extract? J. Ethnopharmacol. 2020;257(112889):112889. doi:[10.1016/j.jep.2020.112889](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112889)
25. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Apr 17;4(4):CD001321. doi:[10.1002/14651858.CD001321.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6)

26. Miranda M, Cuéllar A. Farmacognosia y Química de los Productos Naturales. La Habana: Ed. Félix Varela; 2001. 437p.
27. Barreto G, Reynoso A, Campal A. Elementos para el tamizaje a plantas que evalúe su acción sobre la adhesividad fimbrial bacteriana. Rev Prod Anim. 2002;14(2):47-51.
28. CLSI. Performance standards for antimicrobials susceptibility testing. 31st ed 2021.
29. Abreu OA, Sánchez I, Barreto G, Campal AC. Poor antimicrobial activity on seven Cuban plants. J Pharm Negative Results. 2017;8(1):11. doi:[10.4103/0976-9234.204910](https://doi.org/10.4103/0976-9234.204910)
30. Abreu OA, Sánchez I, Pino J, Barreto G. Antimicrobial Activity of *Piper aduncum* subsp *ossanum* essential oil. Int J Phytomedicine. 2015;7,2.
31. Srinivasan D, Nathan S, Suresh T, Perumalsamy PL. Antimicrobial activity of certain indian medicinal plants used in folkloric medicine. J Ethnopharmacol. 2001;74: 217-220. doi:[10.1016/s0378-8741\(00\)00345-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00345-7)
32. Borroto J, Trujillo R, de la Torre YC, Waksman N, Hernández M, Salazar R. Actividad antimicrobiana y toxicidad frente a *Artemia salina* del extracto diclorometánico de raíces de *Morinda royoc* L. Rev Cubana Plantas Med. 2011;16(1)34-42.
33. Roig JT. Plantas Medicinales, Aromáticas o Venenosas de Cuba. Cuba. Parte II. Editorial Científico Técnica, La Habana; 2012. p. 788-790.
34. Fuentes VR, Rodríguez M, Poucheaux M, Cabrera L, Lara S. Estudios en la medicina tradicional en Cuba. II. Bol Res Plant Med. 1985;5:13-40.
35. Morton J. Atlas of Medicinal Plants of Middle America. Springfield, IL: Thomas CC; 1981.
36. Lentz D, Clark AM, Hufford CD, Meurer-Grimes B, Passeiter CM, Cordero J, et al. Antimicrobial properties of honduran medicinal plants. J Ethnopharmacol. 1998;63(3):253-263. doi:[10.1016/s0378-8741\(98\)00100-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00100-7)
37. Lozano CM, Vasquez-Tineo MA, Ramirez M, Infante MI. *In vitro* Antimicrobial Activity of Tropical Medicinal Plants used in Santo Domingo, Dominican Republic: Part 2. Pharmacogn Commun. 2021;11(1):52-60. doi:[10.5530/pc.2021.1.11](https://doi.org/10.5530/pc.2021.1.11)
38. Kloucek P, Polesny Z, Svobodova B, Vlkova E, Koska L. Antibacterial screening of some Peruvian medicinal plants used in Callería District. J. Ethnopharmacol. 2005;99(2):309-12. doi:[10.1016/j.jep.2005.01.062](https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.062)
39. Abreu OA, Piloto D, Velázquez R, Prieto S. Ethnobotany of *Agdestis clematidea* (Phytolaccaceae) in Two Municipalities of Las Tunas Province, Cuba. Ethnobotany Res Appl. 2008;6:347-349.
40. Ahuja S, Kaack B, Roberts A. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. J Urol. 1998;159(2):559-62. doi:[10.1016/s0022-5347\(01\)63983-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63983-1)