

# PROPIEDADES FITOQUÍMICAS, ANTIOXIDANTE Y ANTIBACTERIANA DE EXTRACTOS DE *ANNONA MURICATA* L.

Ing. Lazara Lilianni Vinent Perez<sup>1</sup>, MSc. Yunel Pérez Hernandez<sup>2</sup>

1. Universidad de Matanzas – Sede “Camilo Cienfuegos”, Vía  
Blanca Km.3, Matanzas, Cuba. lili.16@nauta.cu

2. Universidad de Matanzas – Sede “Camilo Cienfuegos”, Vía  
Blanca Km.3, Matanzas, Cuba.

## Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar las propiedades fitoquímicas, antioxidantes y antibacterianas de extractos de hojas de *Annona muricata* L. (guanábana), presentes en la provincia de Matanzas, los resultados obtenidos indican un uso potencial del extracto etanólico de hojas de *A. muricata* L. para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales e infecciones del tracto urinario provocadas por bacterias patógenas tanto en humanos como en animales, tubo como conclusion: que se observó la presencia de flavonoides, terpenos, taninos, cumarinas y saponinas en los extractos acuosos y etanólicos de hojas de *Annona muricata* L., los cuales son de interés en la industria farmacéutica y agropecuaria, se cuantificó una concentración elevada de compuestos polifenólicos totales en las hojas de *A. muricata* L., que puede inferir una actividad antioxidante elevada y un uso potencial de esta especie en patologías relacionadas con el estrés oxidativo en humanos y animales.

**Palabras claves:** Guanábana ;Extractos; Antibacteriana; Patógenos; Metabolitos secundarios.

---

Desde la antigüedad, las plantas se utilizan para el tratamiento de numerosas enfermedades y en la actualidad, aproximadamente un 25% de las drogas son derivadas de plantas y otras son sintéticos análogos construidos a partir de compuestos prototipos aislados de plantas. En muchas comunidades en países subdesarrollados, las plantas medicinales constituyen la base principal para combatir las enfermedades; ya sea por cuestiones culturales o por el costo elevado de muchos de los medicamentos (Tamilselvan *et al.*, 2014).

La búsqueda creciente de plantas con valores medicinales permite día a día incrementar el conocimiento sobre las propiedades invaluable de muchas especies vegetales y su explotación para el tratamiento de numerosas patologías (Ekaluo *et al.*, 2015a). Estas propiedades están relacionadas con la presencia de compuestos fitoquímicos, que debido a la naturaleza vegetal de los mismos, son generalmente seguros para el consumo, más accesibles y de bajo costo (Ikpeme *et al.*, 2014; Ekaluo *et al.*, 2015b).

La resistencia a antibióticos comerciales constituye uno de los problemas más serios y generalizados en el mundo, tanto en hospitales como en comunidades y provoca una mortalidad elevada cada año (Gyles, 2011). El uso inapropiado de estos fármacos es el factor que más influye en la resistencia a antibióticos, lo que hace ineficaces y costosos los tratamientos médicos y pueden conducir a la muerte del paciente (Djeussi *et al.*, 2013; WHO, 2014).

En muchos animales afectivos o de interés zootécnico, el problema de la resistencia a antibióticos también es una situación patente; lo cual provoca pérdidas económicas cuantiosas, debido a la incidencia elevada de enfermedades con base infecciosas como la mastitis, que disminuye la calidad y el precio de la leche (Gasque, 2015). Por estas razones, se buscan constantemente nuevas clases de antibióticos de origen vegetal para reducir el fenómeno de la resistencia bacteriana a estos compuestos (Wikaningtyas y Sukandar, 2016).

La guanábana (*Annona muricata* L.) constituye una especie con una tradición amplia como planta medicinal, cuyo uso data desde la etapa precolombina en América Central (Singh *et al.*, 2014). Las investigaciones relacionadas con la composición fitoquímica de esta especie y otras anonáceas, refieren la presencia de numerosos metabolitos secundarios con propiedades bioactivas como flavonoides, acetogeninas, taninos, vitamina C, polifenoles, saponinas, alcaloides,  $\beta$ -carotenos, que pueden tener diversas propiedades farmacológicas como antiinflamatorias, anticancerígenas, antioxidantes y antibacterianas, entre otras (Usunomena y Paulinus, 2016; Kumar, 2017; Robert *et al.*, 2018). El estudio químico y biológico de ejemplares de *Annona muricata* L. presentes en la provincia, contribuirá a valorar las potencialidades de la misma para el tratamiento de patologías asociadas a procesos infecciosos y al estrés oxidativo en humanos y animales de interés zootécnico.

### **Importancia de las plantas como fuente de metabolitos secundarios con fines médicos, farmacéuticos y agropecuarios**

Las plantas medicinales se exploran desde la antigüedad desde el punto de vista terapéutico para aliviar enfermedades humanas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 80% de los países en desarrollo como Brasil, China, la India y Tailandia, utilizan la medicina tradicional como base fundamental y el 85% emplean plantas o sus extractos como sustancias activas.

Se estima actualmente que existen aproximadamente 420 000 especies de plantas en la naturaleza, de las cuales un grupo se consideran plantas medicinales ya que producen uno o más constituyentes activos, capaces de prevenir o curar enfermedades. Estas plantas contienen un rango de compuestos efectivos y pueden producir diferentes efectos de acuerdo a la vía de aplicación de la droga (Jayaprakash, 2017)

En la actualidad se realizan numerosos estudios relacionados con la identificación de compuestos bioactivos nuevos, obtenidos a partir de extractos de plantas medicinales. Se conoce que las plantas constituyen un reservorio de metabolitos secundarios que son explotados como fuente de sustancias activas para varios propósitos médicos.

Los metabolitos secundarios de las plantas tienen una aplicación amplia en las industrias farmacéutica y alimentaria, en el sector agropecuario, en la medicina y en estudios de ciencias básicas (Ngo *et al.*, 2013). En las últimas dos décadas, cerca de las dos terceras de los medicamentos nuevos aprobados fueron obtenidos a partir de productos naturales de las plantas (Newman y Cragg, 2007). Entre los medicamentos disponibles obtenidos por esta vía se pueden citar la artemisinina (Njuguna *et al.*, 2012), el paclitaxel (Qi *et al.*, 2013) y la camptotecina (Mollica *et al.*, 2012), entre otros.

El interés por las especies vegetales ricas en metabolitos secundarios con propiedades farmacéuticas y medicinales aumenta cada día, debido a que numerosos autores determinaron que existe una correlación entre los usos tradicionales de las plantas y la presencia de compuestos bioactivos que justifican sus propiedades biológicas (Consolación *et al.*, 2014). Además, constituye una vía para resolver el problema de la resistencia a antibióticos convencionales, que representa una de las cuestiones a resolver más importantes que enfrenta la medicina moderna.

El problema de la resistencia a antibiótico es un problema mundial. Hasta la fecha, no se conoce ningún método disponible para revertir la resistencia a antibióticos en las bacterias. El descubrimiento y desarrollo del antibiótico penicilina durante el siglo pasado, ofreció esperanza a las ciencias médicas; sin embargo, este antibiótico es inefectivo contra la mayoría de las bacterias susceptibles (Chandra *et al.*, 2017).

La resistencia a antibióticos en las bacterias es un fenómeno natural y un mecanismo que presentan estos microorganismos para enfrentar y adaptarse a los agentes antibacterianos. Cuando una bacteria adquiere resistencia frente a un determinado antibiótico, esta propiedad genética pasa a la descendencia. El uso indiscriminado e irracional de los antibióticos provoca la formación de nuevas cepas resistentes, las cuales pueden considerarse más letales que las formas parentales (Iwu *et al.*, 1999).

Los cambios en la constitución genética de las bacterias que adquieren resistencia es tan rápido, que la efectividad de los antibióticos comunes puede anularse en períodos cortos de

cinco años (Bush, 2004). La Organización Mundial de la Salud mostró su preocupación en el caso de las infecciones bacterianas letales como las respiratorias y las que provocan diarrea, meningitis, tuberculosis, entre otras (WHO, 2002).

Entre los microorganismos referidos como casos de resistencia a antibióticos está *Staphylococcus aureus*. Los estudios con cepas clínicas aisladas de pacientes mostraron resistencia a más de tres antibióticos y por ello son consideradas cepas de resistencia múltiple (Styers *et al.*, 2006).

Los microorganismos desarrollan la resistencia a antibióticos por varias vías como la inactivación de estos por acción de enzimas hidrolíticas (Wilke *et al.*, 2005), modificación e inactivación de la estructura de los antibióticos (fosforilación, acetilación, adelinación) (Bush y Fisher, 2011) y mecanismos de transporte a nivel de membrana que permite la expulsión de los antibióticos hacia el medio exterior (Lin *et al.*, 2002).

Las plantas producen numerosos compuestos orgánicos derivados del metabolismo primario denominados metabolitos secundarios. Estos compuestos, a diferencia de los metabolitos primarios, no tienen una función directa en procesos vitales como la fotosíntesis, la respiración celular, la síntesis de proteínas, el transporte de solutos y la asimilación de nutrimentos (Olivoto *et al.*, 2017). La síntesis de un metabolito secundario específico no se observa en todas las especies del reino de las plantas, sino que es restringido a una o a pocas especies (Taiz y Zeiger, 2010).

La importancia de los metabolitos secundarios tardó mucho tiempo en esclarecerse. El avance de la tecnología, en especial la secuenciación y la edición de genes del genoma de diferentes especies, permitió dilucidar las funciones de estos compuestos (Woo *et al.*, 2015; Bortesi y Fischer, 2015). Hoy se conoce con seguridad las funciones importantes pero no vitales de estos compuestos, tales como la protección contra hongos, insectos y bacterias patógenas; proporcionar características atractivas a los polinizadores como color, hedor y sabor y en la dispersión de las semillas. También actúan como componentes químicos principales en la competencia planta-planta y en la simbiosis planta-microorganismo. Sin embargo, los mismos metabolitos que potencian el desarrollo de las plantas, pueden también hacer indeseables a estas especies para el consumo humano (Olivoto *et al.*, 2017).

La producción de los metabolitos secundarios por las plantas depende, al igual que muchos otros caracteres cuantitativos de las plantas, de la interacción genotipo – ambiente. Esta interacción está basada fundamentalmente en las variaciones de los elementos meteorológicos como la temperatura, la humedad, las características del suelo, etc. (Gurung *et al.*, 2011).

Para la realización de los experimentos se seleccionaron ejemplares adultos de *Annona muricata* L. Para la realización de los experimentos se seleccionaron ejemplares adultos de *Annona muricata* L. presentes en el Jardín Botánico de Matanzas (JBM). La identificación taxonómica de la especie se realizó por especialistas de esta entidad, a partir del análisis de los caracteres morfológicos *in situ* y con muestras presentes en el herbario de dicha entidad. Además, se herborizó un ejemplar y se entregó al herbario “Hermanos León” del JBM. La colecta del material vegetal se realizó en el mes de marzo de 2018 entre 9:00 y 10:00 am.

Se seleccionaron hojas de plantas adultas que no presentaban síntomas de enfermedades o ataque de plagas, las cuales se trasladaron hacia el CEBIO para la preparación de los extractos.

La búsqueda de plantas con principios activos contra microorganismos constituye un tópico importante dentro del campo de la medicina, ya que el uso preocupa a toda la población a nivel mundial (Chigodi *et al.*, 2013).

### ***Annona muricata***

Es un árbol tropical de bastante biomasa que pudiera ser utilizado para el tratamiento de enfermedades relacionadas con infecciones bacterianas, inflamatorias y con el estrés oxidativo en general. Patologías como la mastitis bovina afecta a la masa lechera de nuestra provincia y de toda Cuba. La infección de las vacas con diferentes patógenos como *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli*, *Pasteurella sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Nocardia asteroides*, *Mycoplasma bovis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Pseudomonas sp.*, *Leptospira sp.*, *Serratia sp.*, *Klebsiella sp.*, *Fusobacterium sp.*; algas como *Prototheca sp.*; hongos, como *Aspergillus fumigatus*, *Trichosporon sp.* y *Candida sp.*, además de levaduras como *Cryptococcus neoformans*, etc. (Gasque, 2015).

La mastitis bovina es la enfermedad infecciosa de mayor importancia económica en la explotación lechera, produce una marcada disminución en la producción de leche y en el valor biológico de este producto. Ejerce un efecto negativo sobre la industria láctea ya que disminuye el valor nutritivo de los productos lácteos, especialmente la concentración de calcio y altera el sabor de la leche (Cariddi, 2013).

La mayoría de los productores lecheros reconocen las pérdidas debidas a los casos clínicos con que se encuentran, los animales que tienen que descartar y las cuentas pagadas por drogas y asistencia veterinaria. Por estas razones, el empleo de productos naturales para el control de esta enfermedad representaría una ventaja económica para cualquier entidad estatal o privada, no sólo si se toma en cuenta la reducción de pérdidas por concepto de calidad de la leche, sino también porque los productos naturales derivados de plantas medicinales como *Annona muricata* L. son fáciles de obtener y baratos de producir. Sin embargo, es necesario realizar otros estudios de toxicidad y ensayos *in vivo* con extractos en diferentes disolventes, para determinar el efecto de los mismos sobre la mastitis y otras enfermedades.

## **CONCLUSIONES**

Se observó la presencia de flavonoides, terpenos, taninos, cumarinas y saponinas en los extractos acuosos y etanólicos de hojas de *Annona muricata* L., los cuales son de interés en la industria farmacéutica y agropecuaria. Se cuantificó una concentración elevada de compuestos polifenólicos totales en las hojas de *A. muricata* L., que puede inferir una actividad antioxidante elevada y un uso potencial de esta especie en patologías relacionadas con el estrés oxidativo en humanos y animales. La actividad antibacteriana del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. frente a bacterias Gram positiva y Gram negativa, sugiere un uso potencial de la guanábana para el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos patógenos.

## Bibliografía

BASILE, A., SORBO, S., SPADARO, V., BRUNO, M., MAGGIO, A., FARAONE, N. y ROSSELLI, S. Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae). *Molecules*. NO.14. 2009. pp. 939–952.

BONANI, G., URQUIOLA, A. y BEYRA, A. Botánica plantas superiores. Editorial Pueblo y Educación., Ciudad de la Habana, Cuba, p. 100. 1987.

BORTESI, L. y FISCHER, R. The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. *Biotechnol. Adv.* vol.33 no.1. 2015. Pp. 41-52.

BUSH, K. Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clin. Microbiol. Inf.* 10: pp. 10 - 17. 2004.

BUSH, K. y FISHER, J.F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new lactamase from Gram-negative bacteria. *Ann. Rev. Microbiol.* no. 6. 2011. pp 455–478.

CAFARCHIA, C.N., DE LAURENTIS, M.A., MILILLO, V. y LOSACCO, V. antifungal activity of Apulia region Propolis. *Parassitologia*. vol.41 no.4. 1999. pp 587–590.

CARIDDI, L.N. y MONTIRONI, D. Evaluación de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de *Minthostachys verticillata* y uno de sus compuestos mayoritarios sobre cepas aisladas de mastitis bovina. *Dominguezia*. 29 (suplemento). 2013.

CHANDRA, H., BISHNOI, P., YADAV, A., PATNI, B., MISHRA, A.P. y NAUTIYAL, A.R. Antimicrobial resistance and the alternative resources with special emphasis on plant-based antimicrobials. *A Review. Plant*. vol. 6 no.16. 2017. pp 1-11.

CHANG, T.L., CHIANG, H.Y., SHEN, J.Y., LIN, S.W. y TSAI, P.J. Phenolic compounds stage an interplay between the ubiquitin–proteasome system and ubiquitin signal autophagic degradation for the ubiquitin based cancer chemoprevention. *J. Funct. Foods* 17 2015. pp. 857-871.

CHAUHAN, A. y MITTU, B. Phyto-chemical screening and anti-listerial activity of *Annona Muricata* (L) Leaf extract. *Chromatography Separation Techniques*. vol. 6 no. 3: 1-4. doi:10.4172/2157-7064.1000269. 2014.

CHIGODI, M.O., SAMOEI, D.K. y MUTHANGYA, M. Phytochemical screening of *Agave sisalana* Perrine leaves (waste). *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. vol. 4 no.4. 2013. pp. 200-204.

CHITHRA, K.N., CHINJU, S. y BINU, T. Evaluation of major phytochemical constituents of two edible fruit yielding species of Annonaceae: *Annona muricata* L. and *Annona reticulate* L. *Journal of Medicinal Plants Studies*. vol 4 no.4. 2016. pp 198-202.

CHUKWUKA, K.S., IKHELOA, J.O., OKONKO, I.O., MOODY, J.O. y MANKINDE, T.A. The antimicrobial activities of some medicinal plants on *Escherichia colias* an agent of diarrhea in livestock. *Advances in Applied Science Research*. vol 2 no.4. 2011. pp 37-48.

CONABIO. Catálogo taxonómico de especies de México. In Capital Nat. México. CONABIO, México City. 2009.

CONSOLACIÓN, R.Y., GENEVEVE. S., OSCAR, T.B., JAW, D.M. y CHANG, S.C. Acetogenins from *Annona muricata*. *Phcog, J*. vol. 4, 2012, pp 32-37.

CONSOLACIÓN, Y.R., GALIAN, R.F. y CHIEN-CHANG, S. Chemical constituents of *Annona muricata*. *Der PharmaChemica*. vol. 6 no. 6. 2014, pp 382-387.

COTELLE, N., BERNIER J.L., CATTEAU J.P., POMMERY, J., WALLET J.C. y GAYDOU, E.M. Antioxidant properties of hydroxy-flavones. *Free Radic. Biol. Med*, vol. 20. 1996, pp. 35-43.

DEL-RIO A., OBDULULIO, B.G., CASTILLO, J., MARTIN, F.G. y ORLUNO, A. Uses and properties of citrus flavonoids. *J. Agric.Food Chem*. vol 45: 1997, pp. 4505-4515.

DJEUSSI, D.E., NOUMEDEM, J.A., SEUKEP, J.A., FANKAM, A.G.,VOUKENG, I.K. y TANKEO, S.B. Antibacterial activities of selected edible plants extracts against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *BMC. Complement Altern Med*, vol. 13: 2013, pp.164.

Dubois, M.K., Gilles, A., Hamilton, J.K., Rebers, P.A. & Smith, F.. Colorimetric method for determination of sugars and related substance. *Anal. Chem*. no. 28. 1956, pp. 350-356.

EKALUO, U.B., IKPEME, E.V., EKERETTE, E.E. y CHUKWU, C.I. *In vitro* Antioxidant and Free Radical Activity of Some Nigerian Medicinal Plants: Bitter Leaf (*Vernonia amygdalina* L.) and Guava (*Psidium guajava* Del.). *Research Journal of Medicinal Plant*. DOI: 10.3923/rjmp. 2015a.

EKALUO, U.B., IKPEME, E.V., UDENSI, O.U., EKERETTE, E.E., USEN, S.O. y USOROH, S.F. Comparative in vitro assessment of drumstick (*Moringa oleifera*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf extracts for antioxidant and free radical scavenging activities. *Res. J. Med. Plant*. No. 9: 2015b, pp. 24-33.

GASQUE, R. Mastitis bovina. Sitio Argentino de Producción Animal. Disponible en [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar) , consultado el 15 de Junio de 2017. 2015.

KALADHAR, D.S.V.G.K. y APPARAO, K. Phytochemical analysis, antioxidant and antimicrobial activities of *Annona reticulata* raw fruit peel extracts. *World J Pharm Pharm. Sci.* vol 3 no. 11. 2014, pp. 1226–1234.

KEFELI, V.I. y KALEVITCH, M.V, Natural Growth Inhibitors and Phytohormones in Plant and Environmen. Kluwer Acad. Publ. 1 - 310, 2002.

Kefeli, V.I., Kalevitch, M.V, y Borsari, B. “Phenolic cycle in plants and environment”. *Journal of Cell and Molecular Biology.* vol 2. 2003, pp. 13-18

KHANNA, V.G. y KANNABIRAN, K. Antimicrobial activity of saponin fractions of the leaves of *Gymnema sylvestre* and *Eclipta prostrata*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology.* vol 24. 2008, pp 27-37.

KOWSALYA, V., PRUTHIVI, R.B., JOSNA, E.M., ANUSHA, N., VAJRAI, R. y BRINDHA, P. Preliminary phytochemical screening and antibacterial efficacy studies of *Annona squamosa* fruit. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* vol 6 no. 8, 2014, pp. 286-288.

KRINSKY, N.I. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 200: pp. 1992. pp. 248-254.

KUMAR, D.J. *Annona muricata*: Cure to Cancer. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* vol 8 no. 5. 2017, pp. 306-310.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA (MINSAP). Guía metodológica para la investigación en plantas medicinales. La Habana: Editorial Pueblo y Educación. 1997.



MOLLICA, A., STEFANUCCI, A., FELICIANI, F., CACCIATORE, I., CORNACCHIA, C. y PINNEN, F. 2012. Delivery methods of camptothecin and its hydrosoluble analogue irinotecan for treatment of colorectal cancer. *Curr Drug Deliv.* 9 , pp. 122-131

NEWMAN, D.J. y CRAGG, G.M. 2007. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* 70, pp. 461-477.

NGO, L.T., OKOGUN, J.I. y FOLK, W.R. 21<sup>st</sup> century natural product research and drug development and traditional medicines. *Nat Prod Rep.* 30: pp. 584-592. 2013.

ROBERT, I., PALAMBERGO, R.M., DULAY, R. y EDEN, S.D. 2018. Phytochemicals and teratogenic effects of water extracts of rind of select fruits. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences.* vol 2018, pp. 938-952.

RODRÍGUEZ-GARCÍA, A., MARTÍN, J.A., LÓPEZ, R., MUTKE, S., PINILLOS, F. y GIL L. Influence of climate variables on resin yield and secretor structures in tapped *Pinus pinaster* Ait. in central Spain. *Agric. Forest. Meteorol.* 202: 2015. pp. 83-93.

SINGH, D.R., SINGH, S. y BANU, S. Phytochemical composition, antioxidant activity and sensory evaluation of potential underutilized fruit soursop (*Annona muricata* L.) in Bay Islands. *Journal of the Andaman Science Association.* 19 (1): 2014. 30-37.

Skalicka-Woźniak, K., Orhan, I.E., Cordell, G.A., Nabavi, S.M. y Budzyńska, B. Implication of coumarins towards Central Nervous System disorders. *Pharmacol. Res.* 103: 2015. 188-203.

SURH, Y.J.. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Natural Reviews in Cancer.* vol. 3: 2003, pp. 768–780.

TAIZ, L. y ZEIGER, E.. Fifth ed. Sinauer Associates Inc., Massachusetts. *Plant Physiology* 2010.

TAMILSELVAN, N., THIRUMALAI, T., SHAMALA, P. y DAVID, E. A review on some poisonous plants and their medicinal values. *Journal of Acute Disease.* vol. 10. 2014, pp. 85-89.

USUNOMENA, U. y PAULINUS, O.N. Phytochemical analysis and mineral composition of *Annona muricata* leaves. *International Journal of Research and Current Development.* 1 no.1. 2016, pp. 7-10.

WANG, Q., LI, Y. y SUN, F. Tannins improve dough mixing properties through affecting physicochemical and structural properties of wheat gluten proteins. *Food Res. Int.* 69: 2015, pp. 64-71.

WIDELSKI, J., POPOVA, M., GRAIKOU, K., GLOWNIAK, K. y CHINOU, I. Coumarins from *Angelica lucida* L. – Antibacterial Activities. *Molecules*. no.14. 2009, pp. 2729–2734.

WIKANINGTYAS, P. y SUKANDAR, E.Y. The antibacterial activity of selected plants towards resistant bacteria isolated from clinical specimens. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. vol 6 no.1). 2016.

WILKE, M.S., LOVERING, A.L. y STRYNADKA, N.C.J. Lactam antibiotic resistance: A current structural perspective. *Curr. Opin. Microbiol.* no.8. 2005. 525–533.

WOO, J.W., KIM, J., KWON, S.I., CORVALÁN, C., CHO, S.W., KIM, H., KIM, S.G., KIM, S.T., CHOE, S. y KIM, J.S. DNA-free genome editing in plants with preassembled CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins. *Nat. Biotechnol.* vol.33 no.11. 2015, pp.1162-1164.