

# Plantas medicinales de la familia Verbenaceae activas frente a hongos levaduriformes: Revisión sistemática y perspectivas 2015-2022

Linda Roxana Jaimes Duarte<sup>1</sup>, Sara Emilia Giraldo Quintero<sup>1</sup>, Jesús Fredy Hoyos Argote<sup>1</sup>,  
María Consuelo Bernal Lizarazú<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Ciencias Básicas y Aplicadas. Universidad de La Salle. Carrera 2 No. 10-70. Bogotá D.C., Colombia. Código postal 111711. PBX (601) 353 53 60.

<sup>2</sup>Universidad Nacional Abierta y a Distancia. Transversal 31 No. 12-38 Sur. Bogotá D.C., Colombia. Código Postal 111511. PBX (601) 203 83 38.

\*Autor de correspondencia: maria.bernal@unad.edu.co

Recibido: 27 de junio de 2023

Revisado: 12 de febrero de 2024

Aceptado: 19 de febrero de 2024

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones fúngicas oportunistas han aumentado en las últimas décadas requiriéndose la búsqueda de alternativas terapéuticas, considerando además la aparición de nuevas especies y el aumento de la resistencia a los antifúngicos. **Objetivo:** Este estudio describe plantas de la familia Verbenaceae con potencial terapéutico frente a hongos levaduriformes. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de 2015 a 2020 empleando bases de datos, aplicando criterios de inclusión y exclusión, explorando además perspectivas recientes a 2022. **Resultados y discusión:** Se encontraron 5 géneros y 14 especies con potencial actividad antifúngica, resaltándose el género *Lippia* el cual demostró mayor actividad. El aceite esencial de hojas fue el producto natural más estudiado, principalmente activo frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*; los análisis fitoquímicos reportan en su mayoría metabolitos tipo terpeno como carvacrol, timol, linanol y geraniol. Para la determinación de CIM, la técnica *in vitro* de microdilución en caldo fue la más reportada. Estudios recientes respaldan la importancia de especies, entre ellas *Lantana montevidensis* (Spreng.) Briq., por su actividad moduladora de fármacos antifúngicos. **Conclusión:** Se encontraron cinco géneros con potencial actividad: *Aloysia*, *Lantana*, *Lippia*, *Stachytarpheta* y *Verbena*; siendo de interés las especies *Lippia berlandieri* Schauer y *Lippia graveolens* Kunth por su alta actividad frente

a *C. albicans* y *C. neoformans*. Se reconoce la importancia de especies de la familia Verbenaceae para futuras investigaciones, que permitan desarrollar alternativas terapéuticas naturales contra infecciones causadas por hongos levaduriformes.

*Palabras clave:* Infecciones micóticas, plantas medicinales, agentes antifúngicos, extractos vegetales, aceites esenciales, Verbenaceae.

## SUMMARY

### Medicinal plants of the Verbenaceae family active against yeast fungi: Systematic review and perspectives 2015-2022

**Introduction:** Opportunistic fungal infections have increased in recent decades, requiring the search for therapeutic alternatives, also considering the appearance of new species and the increase in resistance to antifungals. **Objective:** This study describes plants of the Verbenaceae family with therapeutic potential against yeast fungi. **Methodology:** A systematic review was carried from 2015 to 2020, using different databases, applying inclusion and exclusion criteria, also exploring recent perspectives to 2022. **Results and discussion:** 5 genera and 14 species with potential antifungal activity were found, highlighting the genus *Lippia* which showed greater activity. The essential oil of the leaves was the most studied natural product, mainly active against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Phytochemical analysis report mostly terpene-type metabolites such as carvacrol, thymol, linanol, and geraniol. For the determination of MIC, the *in vitro* technique of microdilution in broth was the most reported. Recent studies support the importance of species, including *Lantana montevidensis* (Spreng.) Briq., for their modulating activity of antifungal drugs. **Conclusions:** Five genera with potential activity were found: *Aloysia*, *Lantana*, *Lippia*, *Stachytarpheta* and *Verbena*; being of interest the species *Lippia berlandieri* Schauer and *Lippia graveolens* Kunth for its high activity against *C. albicans* and *Cryptococcus neoformans*. The importance of species of the Verbenaceae family for future research is recognized, which will allow the development of natural therapeutic alternatives against infections caused by yeast-like fungi.

*Keywords:* Mycosis, medicinal plants, antifungal agents, plant extracts, essential oils, Verbenaceae.

## RESUMO

### Plantas medicinais da família Verbenaceae ativadas frente a hongos levaduriformes: Revisão sistemática e perspectivas 2015-2022

**Introdução:** As infecções fúngicas oportunistas aumentaram nas últimas décadas, exigindo a busca de alternativas terapêuticas, considerando também o aparecimento de novas espécies e o aumento da resistência aos antifúngicos. **Objetivo:** Este estudo descreve plantas da família Verbenaceae com potencial terapêutico frente a grandes levaduriformes. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática de 2015 a 2020, empregando bases de dados, aplicando critérios de inclusão e exclusão, explorando outras perspectivas recentes para 2022. **Resultados e discussão:** Encontrar 5 gêneros e 14 espécies com potencial atividade antifúngica, ressaltando o gênero *Lippia* el cual demostró mayor actividad. O óleo essencial de folhas de chá foi o produto natural mais estudado, principalmente ativo contra *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*; a análise fitoquímica relatada em seus principais metabólitos, como terpeno, como carvacrol, timol, linanol e geraniol. Para a determinação do CIM, a técnica de microdiluição in vitro em caldo foi mais relatada. Estudos recentes respaldaram a importância das espécies, entre elas *Lantana montevidensis* (Spreng.) Briq., por sua atividade moduladora de medicamentos antifúngicos. **Conclusão:** Foram encontrados cinco gêneros com atividade potencial: *Aloysia*, *Lantana*, *Lippia*, *Stachytarpheta* e *Verbena*; sendo de interesse as espécies *Lippia berlandieri* Schauer e *Lippia graveolens* Kunth por sua alta atividade frente a *C. albicans* e *C. neoformans*. Se você reconhecer a importância das espécies da família Verbenaceae para futuras investigações, permitirá desenvolver alternativas terapêuticas naturais contra infecções causadas por fungos levaduriformes.

*Palavras-chave:* Infecções micóticas, plantas medicinais, agentes antifúngicos, extratos vegetais, óleos essenciais, Verbenaceae.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas oportunistas han ido en incremento en las últimas décadas; dentro de los principales géneros se destacan *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. y *Pneumocystis* spp., para los cuales Schmiede *et al.* reportan un estimado de dos millones de personas infectadas por año a nivel mundial [1]. Estas cifras se ven favorecidas por el aumento de pacientes inmunocomprometidos, entre ellos pacientes receptores de trasplantes, así como aquellos que reciben inmunomoduladores o quie-

nes tienen diagnóstico de VIH o cáncer [2]. Más recientemente con el advenimiento del SARS-CoV-2 datos publicados reportan la tendencia emergente de infección fúngica en pacientes con COVID-19, principalmente cuadros de aspergillosis pulmonar, candidiasis sistémica y mucormicosis, que adicionalmente pueden aumentar la gravedad de la infección viral y la mortalidad [3, 4].

La aparición de resistencia a los antifúngicos cobra mayor importancia con el tiempo por el aumento en la prevalencia de cepas resistentes, su impacto en los costos de tratamiento y muy alta mortalidad. Datos reportados por Zurita *et al.* en 2018, muestran a nivel global una resistencia del 1,4 %, 16,7 % y 4,0 % para *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* respectivamente. Específicamente para América Latina, se reportó una resistencia al fluconazol del 0,7 % para *C. albicans* y del 2,9 % para *Candida parapsilosis* [5]. En Colombia, varían los datos de resistencia reportados; para el caso de Bogotá se ha encontrado un 30 % de resistencia al fluconazol, en los aislamientos clínicos de *Candida* spp. [6]. De otro lado a nivel mundial aislamientos de *Cryptococcus* sp. han reportado resistencia hasta del 50 % frente al tratamiento con antifúngicos de uso clínico, las más altas en Sur Africa, Taiwan y España [7]. Adicionalmente el metaanálisis realizado por Bongomin *et al.* en 2018, reporta una resistencia *in vitro* promedio al fluconazol para aislamientos clínicos de *Cryptococcus neoformans* del 18,7 % [8].

La aparición de especies patógenas emergentes resistentes a los antifúngicos ha tomado relevancia en los últimos años; tal es el caso de *Candida auris*, que para el 2018 reportó una mortalidad del 60 % con un incremento del 318 % en la incidencia, informándose además una alta tasa de resistencia a todos los antifúngicos convencionales [9].

Durante la pandemia, los hongos también cobraron importancia clínica. Estudios informaron infección por *C. albicans* entre otras especies de *Candida*, en pacientes hospitalizados con COVID-19 [10]; también se resaltó la presencia de cepas multifármaco-resistentes de *C. auris* en India generando una tasa de letalidad del 60 % de la infección [11] así como el reporte de *C. glabrata* resistente a equinocandinas [12].

En general el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de las micosis es limitado y más aún el de las micosis oportunistas. El reducido número de grupos farmacoterapéuticos, su toxicidad, su espectro de actividad y la aparición de cepas multifármaco-resistentes, ha promovido la investigación para el desarrollo de otras alternativas, como la combinación de fármacos [13]. Si bien el uso de la terapia combinada puede ser eficaz, podría traducirse en un mayor reporte de efectos adversos y altos costos de tratamiento, por lo que la búsqueda de alternativas más seguras y asequibles es necesaria, especialmente para países en vía de desarrollo donde las comunidades aún acuden a la medicina tradicional a base de plantas [14].

Un estudio reciente orientado hacia la revisión sistemática de la información científica sobre plantas medicinales con actividad *in vitro*, eficaces frente a microorganismos resistentes a antimicrobianos en África, entre 1980 a 2019, reportó un total de 138 especies pertenecientes a 50 familias siendo las principales Asteraceae, Fabaceae, Lamiales, Moraceae y Myrtaceae. Dentro de los microorganismos se reportaron 52 especies de bacterias y 27 especies de hongos, siendo *C. albicans* el hongo filamentoso más estudiado [15]. Dentro de este estudio, para la familia Verbenaceae se reportó la evaluación antimicrobiana del aceite esencial de las hojas de diferentes quimiotipos de *Lippia javanica*, demostrando una alta actividad frente a microorganismos patógenos implicados en infecciones respiratorias, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus* y *C. neoformans*, dando así soporte a su uso tradicional [16]. Por otro lado, en un estudio de revisión reciente sobre la investigación de agentes antimicrobianos prometedores obtenidos de plantas medicinales en Latinoamérica entre el 2000 al 2020, se encontró que *Staphylococcus aureus* y *Candida* spp. fueron los microorganismos con mayor número de reportes, mientras que entre las especies se destacaron *Bidens pilosa* (Asteraceae), *Lippia origanoides* (Verbenaceae), *Piper regnellii* (Piperaceae), *Ziziphus joazeiro* (Rhamnaceae), *Amphipterygium adstringens* y *Schinus terebinthifol*, estas dos últimas de la familia Anacardiaceae. Entre otras especies, *L. origanoides*, se destacó dentro de los estudios reportados en Colombia por su actividad antimicrobiana frente a bacterias y hongos. Dentro de sus usos tradicionales medicinales se emplea para el tratamiento de resfriados, asma, tos, infecciones pulmonares y diarrea, también como expectorante y antiséptico oral. El aceite esencial de esta especie nativa de Centroamérica (México y Guatemala) y Suramérica (especialmente región amazónica de Guayana, Venezuela, Brasil y Colombia), comúnmente conocida como “oregano” presenta metabolitos secundarios distribuidos en al menos tres quimiotipos, carvacrol (37–52%), timol (30–87%) y (E)-cariofileno (9–16%)/p-cimeno (11–20%), responsables de su actividad tanto antibacteriana como antifúngica [17]. Estudios demostraron que el aceite esencial del quimiotipo timol presentó una alta actividad frente a *C. parapsilosis*, *Candida krusei*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* en ensayos de actividad antifúngica como valores de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de 157,5, 198,4, 125,0 y 31,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectivamente [18]. En otros estudios extractos medianamente polares (en hexano y diclorometano) de *L. origanoides* demostraron potencial actividad antifúngica frente a *C. albicans* en técnicas de difusión en disco, atribuida a la presencia de metabolitos tipo esteroides, glicósidos cardiotónicos y carotenoides en estos extractos [19].

Estudios etnobotánicos han permitido conocer el potencial terapéutico de recursos vegetales, identificando diferentes especies pertenecientes a la familia Verbenaceae, citadas por su uso tradicional atribuido especialmente a sus aceites esenciales [20]. Esta familia encierra alrededor de 100 géneros y 2600 especies con una distribución pan-

tropical (África, Asia y América), muchas nativas de Suramérica, con una variedad de biocompuestos que le brindan amplio uso en la farmacopea vegetal como antimicrobianos, [20, 21]. Diferentes publicaciones han reportado su potencial en estudios *in vitro* orientados ya sea hacia su actividad antibacteriana, [22-24], pero también antifúngica, siendo de interés *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.) Tronc. [25], *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson [26], *Lippia origanoides* Kunth [27] y *Lantana camara* L. [28], contemplando además para estas dos últimas especies la evaluación de extractos.

A partir del estudio etnobotánico realizado por Giraldo *et al.* (2015) en mercados populares de Bogotá (Colombia) [29], surge el interés en la búsqueda y evaluación de plantas medicinales con potencial antimicrobiano resaltándose los extractos etanólicos de *L. camara* L. y *Lippia dulcis* T., ambas pertenecientes a la familia Verbenaceae, por su actividad *in vitro* frente a las bacterias patógenas *S. aureus* y *Proteus vulgaris* [30].

Considerando los antecedentes previamente descritos y los resultados e intereses del grupo de investigación, se propone hacer un estudio de revisión enfocado en la búsqueda sistemática, recopilación y descripción de estudios orientados a la evaluación de la actividad antifúngica de especies de la familia Verbenaceae frente a hongos levaduriformes entre 2015 a 2020, el cual permitirá seleccionar las plantas de la familia Verbenaceae con potencial antifúngico describiéndolas desde la composición de sus metabolitos, la naturaleza de sus extractos o aceites y su bioactividad, resaltando además la importancia de la familia Verbenaceae en Suramérica. El estudio busca también dar un acercamiento a las perspectivas de investigación actuales sobre plantas de la familia Verbenaceae, como precursores de productos naturales para el desarrollo de alternativas terapéuticas con actividad antifúngica a 2022.

## METODOLOGÍA

Según el estudio reportado por Jaimes y Hoyos [31], se realizó una revisión sistemática estableciendo los siguientes criterios de búsqueda: Intervalo de búsqueda entre los años 2015 a 2020; bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, Web of Science, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (Redalyc) y el motor de búsqueda Google Académico; palabras clave: “actividad antifúngica”, “plantas medicinales”, “hongos levaduriformes”, “extractos vegetales o extractos de plantas” y “Verbenaceae”. La búsqueda se hizo en idioma inglés mediante ecuaciones de búsqueda por tema de la siguiente manera (“Antifungal activity” AND “Verbenaceae” AND “plant extract” OR “medicinal plants” AND “yeast”) o (Antifungal activity, Verbenaceae, yeast, plant extract, medicinal plants). Se tuvieron en cuenta tanto artículos de investigación como artículos de revisión.

Como criterios de inclusión y exclusión, se tomó en consideración que en el título o resumen de cada artículo se mencionara algún tipo de hongo levaduriforme patógeno para humanos; que los géneros o especies de plantas medicinales mencionadas pertenecieran a la familia Verbenaceae; que el estudio estuviera enfocado en la evaluación antifúngica de las plantas a nivel *in vitro* y por último que los artículos se encontraran entre los más citados (para Web of Science, BVS y Redalyc) o entre los más relevantes dentro de la búsqueda (para ScienceDirect, Pubmed y Google Académico). Se excluyeron los documentos pertenecientes a trabajos de grado o tesis y estudios anteriores a 2015.

Los artículos seleccionados se clasificaron en una matriz (Microsoft Excel, versión 15-2013), asignando una hoja independiente a cada género de interés de la familia Verbenaceae. La información se organizó según: Título del artículo, planta medicinal (especie), año de publicación, revista, naturaleza de cada extracto o aceite evaluado, composición de sus metabolitos o compuestos fitoquímicos, el(los) microorganismo(s) estudiado(s), bioactividad frente a las especies de levaduras evaluadas, resumen, base de datos, número de citas y el link o DOI.

Las perspectivas actuales en investigación se orientaron a partir de la búsqueda y selección de estudios relacionados con los 5 artículos más citados en la presente revisión sistemática, publicados entre 2021 a 2022 en las mismas bases de datos y que en su título o resumen se mencionara al menos una especie de la familia Verbenaceae en relación con actividad antimicrobiana frente a hongos levaduriformes de interés en salud humana.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

la ecuación de búsqueda “Antifungal activity” AND “Verbenaceae” AND “plant extract” OR “medicinal plants” AND “yeast” arrojó en Web of Science 134 resultados, en BVS 3 resultados, en Redalyc 2 resultados y en Google Académico 322 resultados. La ecuación de búsqueda “Antifungal activity”, “Verbenaceae”, “yeast”, “plant extract”, “medicinal plants” mostró en Science Direct 35 resultados y en Pubmed 76 resultados. A partir de los resultados anteriores y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión finalmente se obtuvo por cada base de datos: Science Direct 3, Pubmed 6, Web of Science 2, BVS 2, Redalyc 2 y Google Académico 22, siendo en total 37 artículos, los cuales fueron tomados en cuenta para la revisión.

Del total de estudios se encontraron 31 artículos de investigación y 6 artículos de revisión, para los siguientes años, 2015: 7, 2016: 11, 2017: 4, 2018: 6, 2019: 8 y 2020:1, siendo el 2016 el año con más estudios realizados; teniendo en cuenta las filiaciones institucionales de los autores los artículos fueron publicados en los siguientes países: Brasil: 14, México: 5, Argentina: 2, Ecuador: 1, Colombia: 1, Guyana Francesa: 2,

India: 1, Indonesia: 1, Malasia: 1, Pakistán: 1, Irak: 1, Irán: 2, Etiopía: 1, Nigeria: 2, Tanzania: 1, Túnez: 1. 25 estudios se publicaron en Suramérica y 12 estudios en países extranjeros (África y Asia).

Cuatro artículos se publicaron en el *Journal of Essential Oil Research* y 3 en *Molecules*, los demás artículos se distribuyeron en 30 revistas diferentes. En la tabla 1 se muestran los cinco artículos más citados a partir de la revisión.

**Tabla 1.** Artículos más citados sobre plantas de la familia Verbenaceae con potencial actividad anti-fúngica entre 2015 a 2020.

Título	Doi	Referencia	Revista	Base de datos	# citas
Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: An updated review	<a href="https://doi.org/10.1155/2016/3012462">https://doi.org/10.1155/2016/3012462</a>	[32]	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	Google Académico	300
Phytosynthesis of silver nanoparticles using aqueous leaf extracts of <i>Lippia citriodora</i> : Antimicrobial, larvicidal and photocatalytic evaluations	<a href="https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.161">https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.161</a>	[33]	Materials Science and Engineering	ScienceDirect	52
The antibacterial and antifungal activity of essential oils extracted from Guatemalan medicinal plants	<a href="https://doi.org/10.3109/13880209.2014.932391">https://doi.org/10.3109/13880209.2014.932391</a>	[34]	Pharmaceutical biology	Biblioteca Virtual en Salud	38
<i>Stachytarpheta jamaicensis</i> (L.) Vahl: From traditional usage to pharmacological evidence	<a href="https://doi.org/10.1155/2016/7842340">https://doi.org/10.1155/2016/7842340</a>	[35]	Hindawi Publishing Corporation	Google Académico	18

(Continúa)

Título	Doi	Referencia	Revista	Base de datos	# citas
Antimicrobial activity of Mexican oregano ( <i>Lippia berlandieri</i> ), thyme ( <i>Thymus vulgaris</i> ), and mustard ( <i>Brassica nigra</i> ) essential oils in gaseous phase	<a href="https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.01.036">https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.01.036</a>	[36]	Industrial Crops and Products	ScienceDirect	16

Realizada la búsqueda, recopilación, organización y revisión de la información, se encontraron cinco géneros (*Aloysia*, *Lantana*, *Lippia*, *Stachytarpheta* y *Verbena*) pertenecientes a la familia Verbenaceae, resaltándose 14 especies que demostraron potencial actividad antifúngica con valores de CIM menores o iguales a 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Para seleccionar estas especies se tuvieron en cuenta los estudios de Sartoratto *et al.* quienes refieren actividades “fuertes” (0,05–0,5 mg/mL) y “moderadas” (0,6–1,50 mg/mL) [37] y de Almeida *et al.* [38] quienes establecen actividades “buenas” (<100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y “moderadas” (100–500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para productos naturales con actividad antifúngica obtenidos a partir de plantas medicinales. En la tabla 2 se resume la información para estas 14 especies, se muestra la especie y parte(s) de la planta estudiada, microorganismo(s), aceite y/o extracto(s) evaluado(s), metabolitos mayoritarios detectados, método de evaluación antifúngica *in vitro*/bioactividad (CIM) y referencia.

Dentro de los géneros de la familia Verbenaceae con potencial antifúngico se destacó el género *Lippia* resaltándose el aceite esencial comercial de *L. berlandieri* que demostró mediante el método de difusión en fase de vapor un valor de CIM de 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de aire frente a *C. albicans* y *C. neoformans* siendo la más alta actividad inhibitoria reportada. Según los autores bajo este método se aprovecha la volatilidad de los aceites por lo que en fase de vapor se obtienen mayores efectos antifúngicos a menores dosis que los obtenidos cuando los aceites se prueban en contacto directo con los hongos ya sea en soluciones acuosas o en agares sólidos. Por lo general es un método que se emplea cuando el interés es evaluar la actividad antifúngica frente a mohos, sin embargo, en este estudio se evaluó la actividad antibacteriana y antifúngica (mohos y levaduras) de aceites esenciales comerciales. En el aceite esencial de *L. berlandieri* se detectaron de forma mayoritaria p-cimeno (35,54 %) y carvacrol (26,86%) [36]. También se destacó el aceite esencial de hojas de *L. graveolens*, cuyo análisis fitoquímico mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) detectó la presencia de

timol (31,7%), cimeno (18,7%) y carvacrol (16,4%) [50]. El aceite esencial se evaluó frente a *C. albicans* mediante el método de dilución en tubo obteniendo una CIM de 0,31  $\mu\text{L}/\text{mL}$  [34]. Otras plantas de importancia pertenecientes al género *Lippia* con valores de actividad inhibitoria menores a 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , evaluadas mediante el método de microdilución en caldo fueron: *L. junelliana* cuyo aceite esencial de partes aéreas (hojas, flores ó tallos) demostró ser activo frente *C. krusei* y *C. parapsilosis* (CIM 3,12 mg/L) [40], *L. origanoides* (aceite esencial de partes aéreas) activa frente a *C. neoformans* con CIM 78  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [42] y el aceite esencial de hojas de *L. sidoides* activo contra *C. krusei* (CIM 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) [43]; en otro estudio sobre esta última especie, se destacó la evaluación mediante microdilución de su fracción hexánica de hojas, demostrando actividad antifúngica frente a *Cryptococcus* sp. (CIM 31,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y *Cryptococcus gattii* (CIM 62,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) [45].

Con respecto a extractos vegetales, se resalta el extracto acuoso en nanopartículas de plata de *L. citriodora* el cual alcanzó un valor de CIM de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  frente a *C. albicans* mediante difusión en disco [33]. Con actividades moderadas entre 0,6 a 1,50 mg/mL, se resaltaron los extractos etanólico y en diclorometano de los tallos de *L. vibrinoides* con CIM de 0,625 mg/mL y 0,313 mg/mL respectivamente frente a *C. neoformans* [46]; los extractos etanólicos de hojas de *L. adoensis* var. *adoensis* y *L. citriodora* con CIM de 512  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 625  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectivamente frente a *C. albicans* evaluados por microdilución [47, 48] y el extracto metanólico de las partes aéreas de *Verbena carolina* que demostró actividad frente a *C. albicans* con MIC de 0,7 mg/mL mediante dilución en agar. Técnicas de fraccionamiento por cromatografía en columna permitieron aislar diferentes compuestos de interés a partir de este extracto resaltándose compuestos de tipo terpenoide y fenólicos, entre ellos verbenalina, hastatosido, verbascosido, hispidulina-7-O- $\beta$ -D-glucuronopiranosido y pectinolaringenina-7-O- $\alpha$ -D-glucuronopiranosido [49].

Dentro de los métodos de microdilución se destacó también el estudio de dos Santos *et al.* (2015), donde el aceite esencial de flores de *L. camara* mostró un % de inhibición del 95 % a una concentración de 15,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , mientras que los controles positivos (miconazol y nistatina) fueron menos activos a la misma concentración alcanzando un 92 % y 91 % de inhibición respectivamente. En el aceite fueron mayoritarios germacreno B, germacreno D,  $\beta$ -cariofileno y longiciclono [51].

Tabla 2. Especies de la familia Verbenaceae con potencial antifúngico frente a hongos levaduriformes.

Especie y parte de la planta estudiada	Microorganismo(s)	Aceite y/o extracto evaluado	Metabolitos mayoritarios detectados	Método(s)/ Bioactividad (CIM) <sup>a</sup>	Referencia
<i>Aloysia gratissima</i> (Gillies & Hook.) Tronc. hojas	<i>C. albicans</i> ATCC 10231 <i>C. neoformans</i> ATCC 32264	Aceite esencial	1,8-cineol, germacreno-D, $\beta$ -cariofileno, $\beta$ -pineno	Microdilución en caldo CIM 1000 $\mu$ g/mL	[25]
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson Hojas	<i>C. dubliniensis</i> ATCC 7978	Aceite esencial	Nerol, geraniol, citral (neral/ geranial), 6-metil-5-hepten-2-ona, E-cariofileno	Difusión en disco y microdilución en caldo CIM 0,5 mg/mL	[39]
<i>Lippia berlandieri</i> Schauer	<i>C. albicans</i> ATCC 900,028 <i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> (Provided by Dr. Karen Bartlett, UBC)	Aceite esencial (muestra comercial)	p-cimeno, carvacrol	Difusión en fase de vapor CIM 0,25 $\mu$ g/mL de aire	[36]
<i>Lippia graveolens</i> Kunth hojas	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	Aceite esencial	ND	Dilución en tubo CIM 0,31 $\mu$ L/mL	[34]
<i>Lippia junelliana</i> (Moldenke) Tronc. hojas, flores ó tallos	<i>C. krusei</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> (aislados clínicos)	Aceite esencial	Cis-davanona, mircenona, mirceno, Z-ocimenona E-ocimenona	Microdilución en caldo - <i>C. krusei</i> CIM <sub>50</sub> 3,12 mg/L - <i>C. albicans</i> CIM <sub>50</sub> 400 mg/L - <i>C. glabrata</i> CIM <sub>50</sub> 800 mg/L) - <i>C. parapsilosis</i> CIM <sub>50</sub> 3,12 mg/L	[40]

(Continúa)

Especie y parte de la planta estudiada	Microorganismo(s)	Aceite y/o extracto evaluado	Metabolitos mayoritarios detectados	Método(s)/ Bioactividad (CIM) <sup>a</sup>	Referencia
<i>Lippia lasiocalycina</i> Cham. hojas	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Aceite esencial	Óxido de piperitenona, limoneno	Microdilución en caldo CIM 512 µg/mL	[38]
<i>Lippia micromera</i> Schauer ramas florales	<i>C. albicans</i> ATCC 24433 <i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 <i>C. tropicalis</i> ATCC 200956	Aceite esencial	Carvacrol, p-cimeno, $\gamma$ -terpineno, timol metil eter, timol, trans- $\beta$ -cariofileno	Microdilución en caldo - <i>C. albicans</i> CIM 500 µg/mL - <i>C. parapsilosis</i> CIM 125 µg/mL - <i>C. tropicalis</i> CIM 125 µg/mL	[41]
<i>Lippia origanoides</i> Kunth partes aéreas	<i>C. albicans</i> ATCC 10231 <i>C. neoformans</i> (aislado clínico)	Aceite esencial	(E)-Cinamato de metilo, hediacariol, $\alpha$ -eudesmol, $\beta$ -eudesmol	Microdilución en caldo <i>C. neoformans</i> (CIM 78 µg/mL)	[42]
<i>Lippia sidoides</i> Cham. hojas	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i> (muestras biológicas codificadas)	Aceite esencial	Timol (muestra adquirida comercial)	Microdilución en caldo - <i>C. krusei</i> CIM 64 µg/mL CFM <sup>b</sup> 128 µg/mL - <i>C. tropicalis</i> CIM 128 µg/mL - <i>C. albicans</i> CIM 256 µg/mL	[43]
<i>Shachytarpheta indica</i> (Linn.) Vahl partes aéreas	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Aceite esencial	$\beta$ -cariofileno, 1-8 cineol, limoneno, $\beta$ -turmerona	Microdilución en caldo <i>C. albicans</i> CIM 625 µg/mL	[44]

(Continúa)

Especie y parte de la planta estudiada	Microorganismo(s)	Aceite y/o extracto evaluado	Metabolitos mayoritarios detectados	Método(s)/ Bioactividad (CIM) <sup>a</sup>	Referencia
<i>Lippia sidoides</i> Cham. hojas	<p><i>C. albicans</i> 63U</p> <p><i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019, 86U</p> <p><i>Cryptococcus</i> sp. ATCC D</p> <p><i>C. gattii</i> L48</p> <p><i>C. neoformans</i> L3</p>	<p>Aceite esencial, extracto etanólico y fracciones (hexánica, de diclorometano, de acetato de etilo y acuosa)</p>	<p>En aceite esencial: isoborneol, acetato de bornilo, <math>\alpha</math>-humuleno, <math>\alpha</math>-fencheno, 1.8-cineol</p>	<p>Microdilución en caldo</p> <p>- Aceite esencial: <i>C. parapsilosis</i> <i>Cryptococcus</i> sp. y <i>C. gattii</i> CIM 500 <math>\mu</math>g/mL</p> <p>- Extracto etanólico: <i>Cryptococcus</i> sp., <i>C. gattii</i>, <i>C. neoformans</i> y <i>C. parapsilosis</i> CIM 125–250 <math>\mu</math>g/mL</p> <p>- Fracción hexánica: <i>Cryptococcus</i> sp. CIM 31,25 <math>\mu</math>g/mL</p> <p><i>C. gattii</i> CIM 62,5 <math>\mu</math>g/mL</p> <p><i>C. neoformans</i> y <i>C. parapsilosis</i> CIM 250 <math>\mu</math>g/mL</p> <p>- Fracción de diclorometano: <i>Cryptococcus</i> sp. CIM 125–250 <math>\mu</math>g/mL, <i>C. albicans</i> CIM 500 <math>\mu</math>g/mL</p>	[45]

(Continúa)

Especie y parte de la planta estudiada	Microorganismo(s)	Aceite y/o extracto evaluado	Metabolitos mayoritarios detectados	Método(s)/ Bioactividad (CIM) <sup>a</sup>	Referencia
<i>Lantana vibrioides</i> tallos	<i>C. neoformans</i> ATCC 90112	Extracto etanólico, extracto de diclorometano, extracto en éter de petróleo	ND	Microdilución en caldo - Extracto etanólico: CIM 0,625 mg/mL - Extracto de diclorometano: CIM 0,313 mg/mL	[46]
<i>Lippia adoensis</i> var. <i>adoensis</i> Hojas	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Extracto etanólico	ND	Microdilución en caldo CIM 512 µg/mL	[47]
<i>Lippia citriodora</i> (Lam.) Kunth hojas	<i>C. albicans</i> PTCC 5027	Extracto etanólico	ND	Difusión en disco, difusión en pozo, microdilución en caldo CIM 625 µg/mL	[48]
	<i>C. albicans</i> (aislados clínicos, University College Hospital, Ibadan, Nigeria)	Extracto acuoso en nanopartículas de plata	ND	Microdilución en caldo CIM 100 µg/mL	[33]
<i>Verbena carolina</i> L. partes aéreas	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Extracto metanólico	Verbenalina, hastatosido, verbascosido, hispidulina-7-O-β-D-glucuronopiranosido, pectinolaringenina-7-O-α-D-glucuronopiranosido	Dilución en agar CIM 0,7 mg/mL	[49]

<sup>a</sup> CIM: Concentración Inhibitoria Mínima; <sup>b</sup>CFM: Concentración Fungicida Mínima; ND: no determinado

También se encontraron estudios orientados a la determinación de zonas de inhibición mediante difusión en disco, resaltándose el aceite esencial de las partes aéreas de *Aloysia triphylla* obtenido de diferentes regiones geográficas de Túnez. Los aceites de la región geográfica de Kairouan reportaron diámetros de inhibición frente a *C. albicans* ( $85 \pm 8,3$  mm), *C. parapsilosis* ( $85 \pm 6,6$  mm), *C. glabrata* ( $85 \pm 8,6$  mm). Y los aceites de la región geográfica Siliana, reportaron diámetros de inhibición frente a *C. albicans* ( $85 \pm 8,0$  mm), *C. parapsilosis* ( $85 \pm 8,5$  mm) y *C. glabrata* ( $85 \pm 8,8$  mm). Estas zonas de inhibición fueron más altas que las reportadas para el control de nistatina ( $25 \pm 2,68$  mm). Los autores atribuyeron a la presencia de citral (geranial), la alta actividad demostrada por el aceite [52].

La búsqueda arrojó un total de 5 géneros de la familia Verbenaceae con potencial actividad antifúngica: *Aloysia*, *Lantana*, *Lippia*, *Stachytarpheta* y *Verbena*; este resultado es acorde con otros estudios de revisión sobre plantas con actividad antimicrobiana donde especies de los géneros *Aloysia*, *Lantana*, *Lippia* y *Stachytarpheta* se resaltaron por su actividad frente a hongos levaduriformes [24, 53].

A partir de la revisión se obtuvo una mayor cantidad de artículos publicados en Suramérica, lo cual puede tener relación con la distribución geográfica de esta familia que presenta un mayor número de especies en esta región gracias a la diversidad de ecosistemas, favoreciendo amplios rangos de distribución en la zona neotropical [20]. Especialmente para Colombia, se reportó la evaluación *in vitro* de aceites esenciales e hidrosoles de *L. alba*, *Rosmarinus officinalis* y *Thymus vulgaris* frente a bacterias y hongos por su potencial actividad preservante. Para cada planta se evaluaron los aceites e hidrosoles de forma individual y en combinación, evaluando además la combinación de aceites de diferentes plantas. Dentro de los resultados se destacó la mezcla de aceites esenciales de *L. alba* y *T. vulgaris* frente a *C. albicans* y *A. niger*, calculando un valor de Concentración Microbiciada Fraccional (CMF) de 1 y una interacción de tipo Adición ( $0,5 < \text{CMF} \leq 1,0$ ), siendo una alternativa para ser utilizados de forma combinada como preservantes en productos terminados de la industria cosmética o fitoterapéutica incluso con sus respectivas indicaciones terapéuticas [54]. Recientemente, Pájaro-González *et al.* (2022) publicaron un estudio de revisión sobre plantas medicinales de uso tradicional como antimicrobianos en Colombia, endémicas o no para el tratamiento de enfermedades infecciosas. En el rango de búsqueda establecido (1990 a 2020) las plantas con mayor uso tradicional fueron *Austroeupeatorium inulifolium* Kunth. y *Xanthium strumarium* L. (Asteraceae), *Jacaranda caucana* Pittier (Bignoniaceae), *Hymenaea courbaril* L. (Leguminosae), *Guazuma ulmifolia* Lam. (Malvaceae), *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (Poaceae) y *Solanum nudum* Hassl (Solanaceae). Cabe mencionar que en ese estudio se encontraron plantas promisorias por reportar actividad antibacteriana (CIM  $\leq 5$   $\mu\text{g/mL}$ ), antiviral (CIM  $\leq 5.5$   $\mu\text{g/mL}$ ) o antiparasitaria (DE<sub>50</sub>  $\leq 5$   $\mu\text{g/mL}$ ),

mas no actividad antifúngica [55]. Aunque la familia Verbenaceae no es de las mas abundantes en Colombia, Stashenko y Martínez (2019) resaltaron esta familia junto con la familia Labiatae por reunir especies útiles en la medicina tradicional como antibacterianos, antifúngicos, antivirales e insecticidas [56]. Dentro de la familia Verbenaceae son de interés en Colombia los estudios adelantados con el aceite esencial de tallos y hojas de *L. origanoides* activo frente a *C. albicans* (CIM: 157,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) [27] y con el aceite esencial de los tallos, hojas, flores y raíces de *L. citriodora* activo contra *C. krusei* y *A. fumigates* (CIM: 99,21  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 62,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectivamente) [57]. Estos estudios no se encontraban dentro del rango de búsqueda propuesto para la presente revisión sistemática.

Los resultados reportados en la tabla 2, evidencian una mayor cantidad de estudios con aceites esenciales que con extractos y/o fracciones vegetales. Solo en uno se evalúa el aceite esencial pero también el extracto etanólico y las fracciones de las hojas de *L. sidoides* frente a diferentes microorganismos [45]. Una razón de ello puede atribuirse a los procedimientos de extracción de aceites volátiles (hidrodestilación o fluido supercrítico) los cuales son más sencillos, rápidos y seguros implicando menos costos económicos y técnicos en su investigación y desarrollo, más aún si se contempla su incorporación en un producto terminado. Aunque es fundamental determinar la composición y proporción de sus metabolitos, los aceites esenciales son muchas veces considerados de por sí un producto final con valor comercial que no requiere de procesos de purificación posteriores [58], mientras que la obtención de extractos vegetales o fracciones enriquecidas, puede requerir el empleo de diferentes solventes de extracción, (algunos de ellos tóxicos) y mayores procesos de purificación y análisis. Aun así, los resultados promisorios obtenidos en esta revisión sugieren adelantar estudios sobre el análisis y evaluación de extractos de especies de la familia Verbenaceae, orientados ya sea hacia su estandarización o al aislamiento de biocompuestos con actividad antifúngica.

Tanto los aceites esenciales como los extractos fueron obtenidos de diferentes partes de las plantas, para esta revisión se reportó una mayor cantidad de estudios donde empleaban las hojas, seguido de las partes aéreas, flores y tallos. La parte de la planta o droga vegetal puede influir en los diferentes resultados en cuanto a bioactividad y metabolitos secundarios, dependiendo también del método de extracción, el lugar de recolección, el suelo y factores climáticos, entre otros [59]. Para las especies de la familia Verbenaceae, la parte de la planta más usada en la medicina tradicional son las hojas, empleándose principalmente para tratar diferentes afecciones como bronquitis, trastornos digestivos y nerviosos ó como antipirético, antihipertensivo, analgésico, sedante, para la dermatitis, la malaria, las úlceras, como antiséptico para heridas, para tratar la diarrea, para el asma y como antimicrobiano, entre muchos otros usos [20].

Se observó como factor común la evaluación de actividad antifúngica sobre especies del género *Candida*, especialmente *C. albicans* que fue incluida en la mayoría de los estudios, demostrando que sigue siendo una especie de importancia clínica y el agente etiológico principal de las infecciones y enfermedades producidas por especies de *Candida* [60]. En el estudio publicado por Chin *et al.* (2016), se reporta que en los hospitales de Estados Unidos *C. albicans* es la especie más común en infecciones del torrente sanguíneo representando una tasa de mortalidad hasta del 55 % [61]. Otra especie de interés fue *C. neoformans*, también de importancia clínica por su mortalidad y difícil manejo especialmente en pacientes inmunocomprometidos, como lo reporta Bongomin *et al.* (2018) quien mediante un estudio de revisión tipo meta-análisis que incluyó estudios desde 1988 a 2017, documentó la prevalencia de resistencia *in vitro* al fluconazol de aislados clínicos de especies de *Cryptococcus* obtenidos de pacientes infectados con VIH, reportando un 18,7 % para aislados de *C. neoformans*. En su estudio también destaca que las más altas tasas de resistencia se presentaron en Sudáfrica (50 %), España (46,6 %) y Taiwán (33,7 %) [8]. *Saccharomyces cerevisiae* fue poco evaluado en los estudios; aunque sigue siendo una especie de mayor interés en la industria alimentaria, se está reportando también como patógeno emergente [62].

El método que más se resaltó para la evaluación de la actividad antifúngica fue microdilución en caldo seguido del método de difusión (en disco y en pozo de agar). En 17 de los 31 estudios de investigación revisados se contempló el método de microdilución para la evaluación tanto de extractos como de aceites. Este método es uno de los más usados gracias a que su reproducibilidad requiere menos reactivos y espacio, por lo que resulta bastante económico; arroja además resultados cuantitativos respecto a los valores de CIM, según lectura visual en el ensayo estandarizado por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y cuantificación espectrofotométrica de acuerdo a las directrices del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST). Por otro lado, los métodos de difusión en disco y en pozo son bien conocidos y también bastante usados en los laboratorios; se usan debido a su bajo costo, simplicidad y facilidad para leer e interpretar los resultados, sin embargo, no ofrecen un valor de CIM específico debido a la dificultad de cuantificar la cantidad de agente difundido en el agar [63, 64].

### **Perspectivas actuales en investigación**

En estudios recientes se reconoce el creciente aumento de la resistencia de los microorganismos a los medicamentos actuales, siendo necesaria la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos entre ellos los antifúngicos. Según Vaou *et al.*, aunque se hace complejo determinar la interacción entre los diversos compuestos que se encuentran en una planta hay que tener en cuenta que cerca del 74 % de los compuestos

bioactivos son derivados de éstas; es pertinente realizar investigaciones orientadas a la obtención de los compuestos químicos con mayor bioactividad y así lograr comprender los mecanismos de acción implicados, ya que muchos de estos compuestos son inexplorados y pueden contribuir a hallazgos interesantes en medicina [65].

En este sentido, dentro de las especies de la familia Verbenaceae, el orégano mexicano (*L. graveolens*), sigue teniendo reconocimiento como una fuente de compuestos bioactivos con potencial aplicación en la industria farmacéutica, cosmética, de alimentos funcionales y de nutracéuticos, siendo su aceite esencial el más estudiado a partir del cual se han aislado metabolitos, especialmente monoterpenos responsables de su sabor y aroma, pero también de su actividad antifúngica, entre ellos timol y carvacrol, como se ha reportado [50]. Otros compuestos de interés detectados en *L. graveolens* son los compuestos fenólicos, especialmente flavonoides y ácidos fenólicos, presentes en extractos hidroalcohólicos los cuales han demostrado actividad antioxidante, antiinflamatoria y citotóxica [66]. Estos compuestos podrían ser promisorios para su estudio como agentes antifúngicos, siendo una actividad poco explorada.

Estudios recientes se han orientado a la evaluación de aceites esenciales, demostrando ser más activos que los fármacos control o modulando su actividad mediante mecanismos sinérgicos; tal es el caso del estudio de Jaradat *et al.* (2021) quienes evaluaron la actividad antimicrobiana de los aceites esenciales de hojas de *Aloysia citriodora* Palau recolectadas en las regiones de Palestina: Umm al-Fahm y Baqa al-Gharbiyye. Su actividad antifúngica se evaluó frente al crecimiento de *C. albicans* (ATCC 90028) mediante el método de microdilución en RPMI e incubación de 18 a 24 horas, empleando fluconazol como control. Los resultados mostraron una CIM ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el aceite esencial de Baqa al-Gharbiyye de 0,625 y de 0,312 para el aceite esencial de Umm al-Fahm; mientras que para el fluconazol se estableció en 1,56  $\mu\text{g/ml}$ . Esto evidencia la capacidad de los aceites esenciales de *A. citriodora* de inhibir el crecimiento de *C. albicans* con mayor actividad que el fluconazol, existiendo diferencias en relación con los lugares de recolección de las muestras estudiadas [67]. Por otro lado, de Lima *et al.*, reporta la capacidad del aceite esencial de *Lantana montevidensis* para modular la actividad antifúngica del fluconazol. En este trabajo se evaluó el aceite esencial de las hojas de *L. montevidensis* obtenido por hidrodestilación frente a cepas estándar y aislamientos clínicos de *C. albicans* y *C. tropicalis* por medio de microdilución, evaluando la actividad antifúngica pero también moduladora en combinación con fluconazol. Si bien el aceite esencial no evidenció actividad antifúngica de forma independiente superior al fluconazol frente a las cepas evaluadas, si se observó capacidad para modular la actividad del fluconazol frente a *C. tropicalis* con un efecto sinérgico, siendo el mejor valor de reducción del crecimiento del 48% ( $\pm 0.1913$ ), a una concentración de 128  $\mu\text{g/mL}$  [68]. Estos reportes sugieren que la administración de fármacos en combinación con

aceites esenciales brinda nuevas opciones para mejorar ya sea la eficacia o potencia de los antifúngicos.

Bajo este panorama, dentro de las especies de plantas medicinales de la familia Verbenaceae descritas en este estudio, con registros en Colombia según el Sistema Global de Información sobre Biodiversidad (GBIF), se encuentran especialmente dentro del género *Lippia*, *L. alba*, *L. citriodora*, *L. graveolens*, *L. micromera*, *L. origanoides*; además de las especies *A. citriodora*, *L. montevidensis* y *Stachytarpheta indica*, las cuales son promisorias por su actividad antifúngica *in vitro*, siendo una fuente de metabolitos para el estudio y evaluación de productos naturales y el desarrollo de bioproductos. Cabe resaltar, además, según los estudios de Bernal *et al.* (2011), la familia Verbenaceae se encuentra dentro de las principales familias botánicas de las especies medicinales de uso en Colombia. En su trabajo reporta a *Verbena valerianoides* Kunth como una especie medicinal exclusiva de Colombia y a *Lantana cuyanbensis* (*Lantana cujabensis* Schauer) como una especie nativa del neotrópico presente en Colombia [69], lo que sugiere adelantar estudios etnobotánicos de estas plantas explorando usos medicinales antimicrobianos.

Por último, es importante resaltar estudios orientados a la evaluación de extractos vegetales, obtenidos de familias diferentes a Verbenaceae. En un estudio realizado con plantas medicinales de Republica Dominicana, se evaluaron extractos etanólicos crudos de 48 especies pertenecientes a 32 familias diferentes, hallando una actividad antifúngica importante para 3 especies de plantas *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb., *Xanthium strumarium* L. y *Zingiber cassumunar* Roxb., de las familias Iridaceae, Asteraceae y Zingiberaceae respectivamente. Los extractos fueron activos frente a *C. albicans* con halos de inhibición de 16-20 mm de diámetro, reconociendo la amplia diversidad de plantas medicinales que pueden tener un potencial en cuanto a metabolitos precursores de compuestos bioactivos para desarrollar nuevos productos terapéuticos, a partir de familias diferentes a Verbenaceae [70].

## CONCLUSIÓN

Se encontraron cinco géneros de la familia Verbenaceae con potencial actividad antifúngica, *Aloysia*, *Lantana*, *Lippia*, *Stachytarpheta* y *Verbena*, resaltándose el género *Lippia* con un número mayor de especies evaluadas. Dentro de este género fueron de interés el aceite esencial de *L. berlandieri* activo (CIM de 0,25 µg/mL) frente a *C. albicans* y *C. neoformans*, y el aceite esencial de *L. graveolens* activo (CIM de 0,31 µL/mL) frente a *C. albicans*. Los metabolitos mayoritarios a los cuales podría atribuirse la acti-

vidad antifúngica de estas dos especies son p-cimeno (35,54 %) y carvacrol (26,86 %) y timol (31,7 %), cimeno (18,7 %) y carvacrol (16,4 %) respectivamente.

Se evidenció que hay una diversidad de especies de la familia Verbenaceae con potencial antifúngico, resaltando de tal manera la importancia de esta familia en especial para Suramérica teniendo en cuenta que dentro de las especies encontradas la mayoría se distribuyen en zonas neotropicales. Los aceites esenciales jugaron un papel de gran importancia en las valoraciones de bioactividad, que por lo general se realizó mediante el método de microdilución en caldo, sin embargo, es pertinente adelantar estudios orientados a la evaluación de extractos como una fuente también importante de metabolitos con actividad antifúngica, siendo de interés los compuestos fenólicos.

El estudio de revisión permitió un acercamiento al reconocimiento de biocompuestos prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos o productos naturales derivados, que ayuden en el control y tratamiento de las infecciones fúngicas, dentro de la problemática del aumento de incidencias de dichas infecciones y la resistencia que están generando especies patógenas de hongos levaduriformes a los fármacos convencionales, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al programa de Biología de la Escuela de Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad de La Salle y a la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Abierta y a Distancia – UNAD.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del estudio manifestamos no presentar ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Y. Schmiedel, S. Zimmerli, Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*, *Swiss Medical Weekly*, **146**, w14281 (2016). Doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14281>

2. S. Vallabhaneni, R.K. Mody, T. Walker, T. Chiller, The global burden of fungal diseases, *Infectious Disease Clinics of North America*, **30**(1), 1-11 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.004>
3. O.T. Ezeokoli, O. Gcilitshana, C.H. Pohl, Risk factors for fungal co-infections in critically ill COVID-19 patients, with a focus on immunosuppressants, *Journal of Fungi*, **7**(7), 545 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/jof7070545>
4. G. Segrelles-Calvo, G.R. de Araújo, S. Frases, Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients, *Future Microbiology*, **15**(14), 1405-1413 (2020). Doi: <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0156>
5. S. Zurita, Situation of anti-fungal resistance of species of the genus *Candida* in Peru, *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, **35**(1), 126-131 (2018). Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3563>
6. J.A. Cortés, P. Reyes, C.H. Gómez, S.I. Cuervo, P. Rivas, C.A. Casas, *et al.*, Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **18**(6), 631-637 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>
7. R. Selb, V. Fuchs, B. Graf, A. Hamprecht, M. Hogardt, L. Sedlacek, R. Sánchez, Molecular typing and *in vitro* resistance of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates obtained in Germany between 2011 and 2017, *Int. J. Med. Microbiol.*, **309**(6), 1-8 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151336>
8. F. Bongomin, R.O. Oladele, S. Gago, C.B. Moore, M.D. Richardson, A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species, *Mycoses*, **61**(5), 290-297 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1111/myc.12747>
9. S.R. Lockhart, J. Guarner, Emerging and reemerging fungal infections, *Seminars in Diagnostic Pathology*, **36**(3), 177-181 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.04.010>
10. M. Nucci, G. Barreiros, L.F. Guimarães, V.A.S. Deriquehem, A.C. Castiñeiras, S.A. Nouér, Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic, *Mycoses*, **64**(2), 152-156 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1111/myc.13225>

11. A. Chowdhary, B. Tarai, A. Singh, A. Sharma, Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April–July 2020, *Emerging Infectious Diseases*, **26**(11), 2694-2696 (2020). Doi: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>
12. B. Posteraro, R. Torelli, A. Vella, P.M. Leone, G. De Angelis, E. De Carolis, G. Ventura, M. Sanguinetti, M. Fantoni, Pan-echinocandin-resistant *Candida glabrata* bloodstream infection complicating COVID-19: A fatal case report, *Journal of Fungi*, **6**(3), 163-174 (2020). Doi: <https://doi.org/10.3390/jof6030163>
13. I. Quiles, J. García, Antifúngicos de uso sistémico, *Revista Iberoamericana de Micología*, **38**(2), 42-46 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.004>
14. A. Rasool, K.M. Bhat, A.A. Sheikh, A. Jan, S. Hassan, Medicinal plants: Role, distribution and future, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **9**(2), 2111-2114 (2020). URL: <https://www.phytojournal.com/archives/2020.v9.i2.11165/medicinal-plants-role-distribution-and-future>
15. C.C. Achilonu, O.U. Udensi, Systematic review of antimicrobial activities of medicinal plants against bacterial and fungal microbes: a research trend in Africa from 1980 to 2019, *Research Square*, 1-22 (2022). Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1529001/v1>
16. A.M. Viljoen, S. Subramoney, S.F. van Vuuren, K.H.C Başer, B. Demirci, The composition, geographical variation and antimicrobial activity of *Lippia javanica* (Verbenaceae) leaf essential oils, *Journal of Ethnopharmacology*, **96**(1-2), 271-277 (2005). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.09.017>
17. A. Muñoz-Acevedo, M.C. González, O.J. Castillo, C.P. Guzmán, S. Rodríguez-Acosta, M. Cervantes-Díaz, *et al.*, Promising antimicrobial agents from some Latin American medicinal plants against disease-causing pathogens in humans and animals, en: M. Rai, I. Kosalec (editores), *Promising Antimicrobials from Natural Products*, Springer, Cham, Switzerland, 2022, pp. 241-279. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-83504-0\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-83504-0_11)
18. L. Betancur-Galvis, B. Zapata, A. Baena, J. Bueno, C.A. Ruíz-Nova, E. Stashenko, A.C. Mesa-Arango, Antifungal, cytotoxic and chemical analyses of essential oils of *Lippia origanoides* HBK grown in Colombia, *Revista Salud UIS*, **43**(2), 141-148 (2011). URL: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/2397>

19. J. Henao, L.J. Muñoz, E. Ríos, L. Padilla, G.A. Giraldo, Evaluación de la actividad antimicrobiana de los extractos de la planta *Lippia origanoides* H.B.K. cultivada en el Departamento del Quindío, *Revista de Investigaciones Universidad del Quindío*, **19**(1), 159-164 (2009). Doi: <https://doi.org/10.33975/riuuq.vol19n1.784>
20. C.M. Pérez-Zamora, C.A. Torres, M.B. Nuñez, Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Verbenaceae species growing in South America, *Molecules*, **23**(3), 544 (2018). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules23030544>
21. Z. Xu, L. Chang, Verbenaceae, en: *Identification and Control of Common Weeds*, Vol. 3, Springer Netherlands, Dordrecht, 2017, p. 163. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-981-10-5403-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5403-7_7)
22. E.O. Sousa, F.S.S. Barreto, F.F.G. Rodrigues, A.R. Campos, J.G.M. Costa, Chemical composition of the essential oils of *Lantana camara* L. and *Lantana montevidensis* Briq. and their synergistic antibiotic effects on aminoglycosides, *Journal of Essential Oil Research*, **24**(5), 447-452 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2012.703494>
23. U. Nogueira de Aguiar, S.G. de Lima, M.d.S. Rocha, A.M.d.G. Lopes-Citó, A.J. Pereira-Sousa, R. Morais-Silva, I.S. Alcantara-Silva, J.G. Martins da Costa, Chemical composition and modulation of antibiotic activity of essential oil of *Lantana caatingensis* M. (Verbenaceae), *Industrial Crops and Products*, **74**, 165-170 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.04.011>
24. C.M. Pérez-Zamora, C.A. Torres, M.I. Aguado, A.J. Bela, M.B. Nuñez, C. Bregni, Actividad antibacteriana de los aceites esenciales de *Aloysia polystachya* y *Lippia turbinata* (Verbenaceae), *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, **15**(4), 199-205 (2016). URL: <https://www.blacpma.ms-editions.cl/index.php/blacpma/article/view/274>
25. T.G. Santos, J. Laemmle, R.A. Rebelo, E.M. Dalmarco, B. Cruz, A.P. Schmit, A.L.B. Zeni, Chemical composition and antimicrobial activity of *Aloysia gratissima* (Verbenaceae) leaf essential oil, *Journal of Essential Oil Research*, **27**(2), 125-130 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2015.1006737>
26. J. Acero-Godoy, T. Guzmán-Hernández, C. Muñoz-Ruiz, Revisión documental de uso de los aceites esenciales obtenidos de *Lippia alba* (Verbenaceae), como alternativa antibacteriana y antifúngica, *Revista Tecnología en Marcha*, **32**(1), 3-11 (2019). URL: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/tem/v32n1/0379-3982-tem-32-01-3.pdf>

27. V. Tangarife-Castaño, J. Correa-Royero, B. Zapata-Londoño, C. Durán, E. Stashenko, A.C. Mesa-Arango, Anti-*Candida albicans* activity, cytotoxicity and interaction with antifungal drugs of essential oils and extracts from aromatic and medicinal plants, *Infectio*, **15**(3), 160-167 (2011). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(11\)70080-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70080-7)
28. A.K. Pardo, J.J. Arenas, M. Gómez, F.M. Lora, J.E. Gómez, Determinación de la actividad antifúngica de extractos de *Lantana camara* frente a *Candida* spp., *Infectio*, **15**(4), 235-242 (2011). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(11\)70737-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70737-8)
29. S.E. Giraldo-Quintero, M.C. Bernal-Lizarazú, A. Morales-Robayo, A.Z. Pardo-Lobo, L. Gamba-Molano, Descripción del uso tradicional de plantas medicinales en mercados populares de Bogotá, D.C., *Nova*, **13**(23), 73-80 (2015). Doi: <https://doi.org/10.22490/24629448.1707>
30. N.A. Navarrete-Barragán, E.F. Pita-Ospina, R.M. Sánchez-Mora, S.E. Giraldo-Quintero, M.C. Bernal-Lizarazú, Actividad *in vitro* de los extractos etanólicos de *Lantana camara* L., *Petiveria alliacea* L. y *Lippia dulcis* T. frente a bacterias patógenas, *Nova*, **18**(33), 53-71 (2020). Doi: <https://doi.org/10.22490/24629448.3700>
31. L.R. Jaimes-Duarte, J.F. Hoyos-Argote, *Plantas medicinales de la familia Verbenaceae con potencial antifúngico contra hongos levaduriformes*, Trabajo de grado, Universidad de la Salle, Bogotá D.C., 2020. 54 p. URL: <https://ciencia.lasalle.edu.co/biologia/91>
32. M.K. Swamy, M.S. Akhtar, U.R. Sinniah, Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: An updated review, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, 3012462 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3012462>
33. E.E. Elemike, D.C. Onwudiwe, A.C. Ekennia, R.C. Ehiri, N.J. Nnaji, Phytosynthesis of silver nanoparticles using aqueous leaf extracts of *Lippia citriodora*: Antimicrobial, larvicidal and photocatalytic evaluations, *Materials Science and Engineering: C*, **75**, 980-989 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.161>
34. A.B. Miller, R.G. Cates, M. Lawrence, J.A.F. Soria, L.V. Espinoza, J.V. Martinez, D.A. Arbizú, The antibacterial and antifungal activity of essential oils extracted from Guatemalan medicinal plants, *Pharmaceutical Biology*, **53**(4), 548-554 (2015). Doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.932391>

35. P.M. Liew, Y.K. Yong, *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl: from traditional usage to pharmacological evidence, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, 7842340 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7842340>
36. F. Reyes-Jurado, T. Cervantes-Rincón, H. Bach, A. López-Malo, E. Palou, Antimicrobial activity of Mexican oregano (*Lippia berlandieri*), thyme (*Thymus vulgaris*), and mustard (*Brassica nigra*) essential oils in gaseous phase, *Industrial Crops and Products*, **13**, 90-95 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.01.036>
37. A. Sartoratto, A.L.M. Machado, C. Delarmelina, G.M. Figueira, M.C.T. Duarte, V.L.G. Rehder, Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil, *Brazilian Journal of Microbiology*, **35**(4), 275-280 (2004). Doi: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001>
38. W. Sales de Almeida, S.G. de Lima, H. Medeiros-Barreto, L.M. de Sousa-Andrade, L. Fonseca, C. Athayde-Sobrinho, A.R. Beserra-Santos, M.C. Sanches-Muratori, Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Lippia lasiocalycina* Cham. (Verbenaceae), *Industrial Crops and Products*, **125**, 236-240 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.007>
39. N. Santos, R.C. Pascon, M.A. Vallim, C.R. Figueiredo, M.G. Soares, J.H.G. Lago, P. Sartorelli, Cytotoxic and antimicrobial constituents from the essential oil of *Lippia alba* (Verbenaceae), *Medicines*, **3**(3), 22 (2016). Doi: <https://doi.org/10.3390/medicines3030022>
40. S. Córdoba, W. Vivot, W. Szusz, G. Albo, Antifungal activity of essential oils against *Candida* species isolated from clinical samples, *Mycopathologia*, **184**(5), 615-623 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1007/s11046-019-00364-5>
41. C. Scotto, P. Burger, M. Khodjet, M. Ginouves, G. Prevot, D. Blanchet, P.G. Delprete, X. Fernandez, Corrigendum of the article: Composition and antifungal activity of the essential oil of *Nashia inaguensis* Millsp. (Verbenaceae) cultivated in French Guiana, *Journal of Essential Oil Research*, **29**(6), 507-509 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2017.1369466>
42. W.H. Perera, H.R. Bizzo, P.E. Gama, C.S. Alviano, F.R.G. Salimena, D.S. Alviano, S.G. Leitão, Essential oil constituents from high altitude Brazilian species with antimicrobial activity: *Baccharis parvidentata* Malag., *Hyptis monticola* Mart. ex Benth. and *Lippia origanoides* Kunth, *Journal of Essential Oil Research*, **29**(2), 109-116 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2016.1210039>

43. D.I.V. Brito, M.F. Morais-Braga, F.A.B. Cunha, R.S. Albuquerque, J.N.P. Carneiro, M.S. Lima, N.F. Leite, C.E.S. Souza, J.C. Andrade, L.B.B. Alencar, A.K.L.S. Lavor, F.G. Figueredo, L.F. Lima, H.D.M. Coutinho, Análise fitoquímica e atividade antifúngica do óleo essencial de folhas de *Lippia sidoides* Cham. e do Timol contra cepas de *Candida* spp., *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s (Campinas), **17**(4), 836-844 (2015). Doi: [https://doi.org/10.1590/1983-084X/14\\_060](https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_060)
44. E.E. Essien, T.M. Walker, J.S. Newby, W.N. Setzer, O. Ekundayo, Characterization and antimicrobial activity of essential oils of *Stachytarpheta indica* (Linn.) Vahl and *Mariscus alternifolius* Vahl, *Journal of Medicinally Active Plants*, **5**(2), 47-52 (2017). Doi: <https://doi.org/10.7275/R5DR2SNN>
45. S.R. De Morais, T.L.S. Oliveira, L.P. De Oliveira, L.M. Faustino, E. Cardoso, M.H. Rezende, T.d.S. Fiuza, E.A. Costa, P.H. Ferri, J.R. de Paula, Essential oil composition, antimicrobial and pharmacological activities of *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) from São Gonçalo do Abaeté, Minas Gerais, Brazil, *Pharmacognosy Magazine*, **12**(48), 262-270 (2016). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096271/pdf/PM-12-262.pdf>
46. M.V.N. Mbunde, F. Mabiki, E. Innocent, P.G. Andersson, Antifungal activity of single and combined extracts of medicinal plants from Southern Highlands of Tanzania, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **8**(1), 181-187 (2019). URL: <https://www.phytojournal.com/archives?year=2019&vol=8&issue=1&ArticleId=6722>
47. A. Teka, J. Rondevaldova, Z. Asfaw, S. Demissew, P. Van Damme, L. Kokoska, W. Vanhove, *In vitro* antimicrobial activity of plants used in traditional medicine in Gurage and Silti Zones, south central Ethiopia, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **15**, 286 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0822-1>
48. M. Ghasempour, S.M. Omran, A.A. Moghadamnia, F. Shafiee, Effect of aqueous and ethanolic extracts of *Lippia citriodora* on *Candida albicans*, *Electronic Physician*, **8**(8) 2752-2758 (2016). Doi: <https://doi.org/10.19082/2752>
49. G. Lara-Issasi, C. Salgado, J. Pedraza-Chaverri, O.N. Medina-Campos, A. Morales, M.A. Águila, M. Avilés, B.E. Rivero-Cruz, V. Navarro, R. Ríos-Gómez, M.I. Aguilar, Antimicrobial, antioxidant activities, and HPLC determination of the major components of *Verbena carolina* (Verbenaceae), *Molecules*, **24**(10), 1970 (2019). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24101970>

50. S. Herrera, R. López, E. García, M. Estarrón, Mexican oregano (*Lippia graveolens*) essential oil-in-water emulsions: impact of emulsifier type on the antifungal activity of *Candida albicans*, *Food Science and Biotechnology*, **28**, 441-448 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0499-6>
51. R.C. dos Santos, A.A. de Melo Filho, E.A. Chagas, J.A. Takahashi, V.P. Ferraz, I.M. Fernandez, P.R.E. Ribeiro, A.C.G. Reis de Melo, L.C. Holanda, Chemical composition, antimicrobial and anti-acetylcholinesterase activities of essential oil from *Lantana camara* (Verbenaceae) flowers, *Journal of Medicinal Plants Research*, **9**(35), 922-928 (2015). Doi: <https://doi.org/10.5897/JMPR2015.5919>
52. L. Rezig, M. Saada, N. Trabelsi, S. Tammar, H. Limam, I. Bettaieb-Rebey, A. Smaoui, G. Sghaier, G. Del Re, R. Ksouri, K. Msaada, Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Aloysia triphylla* L. Essential oils and methanolic extract, *Italian Journal of Food Science*, **31**(3), 556-572 (2019). Doi: <https://doi.org/10.14674/IJFS-1373>
53. C. Giordani, R. Santin, M.B. Cleff, Levantamento de extratos vegetais com ação anti-*Candida* no período de 2005-2013, *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, (Campinas), **17**(1), 175-185 (2015). Doi: [https://doi.org/10.1590/1983-084X/12\\_072](https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_072)
54. Y.O. Hay, M.A. Abril-Sierra, L.G. Sequeda-Castañeda, C. Bonnafous, C. Raynaud, Evaluation of combinations of essential oils and essential oils with hydrosols on antimicrobial and antioxidant activities, *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, **6**(3), 216-230 (2018). Doi: [https://doi.org/10.56499/jppres17.310\\_6.3.216](https://doi.org/10.56499/jppres17.310_6.3.216)
55. Y. Pájaro-González, A.F. Oliveros-Díaz, J. Cabrera-Barraza, J. Cerra-Dominguez, F. Díaz-Castillo, F. Chapter 1 - A review of medicinal plants used as antimicrobials in Colombia, en: F. Chassagne (editor), *Medicinal Plants as Anti-Infectives*, Academic Press, Toulouse, 2022, p. 3-57. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90999-0.00005-7>
56. E. Stashenko, J.R. Martínez, Chapter 8. Study of essential oils obtained from tropical plants grown in Colombia, en: H. El-Shemy (editor), *Essential oils: oils of nature*, IntechOpen Limited, London, 2019, p. 1-28. Doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.87199>

57. J. Correa-Royero, V. Tangarife, C. Durán, E. Stashenko, A. Mesa-Arango, *In vitro* antifungal activity and cytotoxic effect of essential oils and extracts of medicinal and aromatic plants against *Candida krusei* and *Aspergillus fumigatus*, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **20**(5), 734-741 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000021>
58. A.L. Bandoni, D. Retta, P.M.D.L. Lira, C.M. van Baren, ¿Son realmente útiles los aceites esenciales?, *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, **8**(5), 317-322 (2009). URL: <https://www.redalyc.org/pdf/856/85611977001.pdf>
59. P.S. Costa, E.B. de Souza, E.H. Salles, R.O. dos Santos, Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia sensu lato* (Verbenaceae), *Hoehnea*, **44**(2), 158-171 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1590/2236-8906-68/2016>
60. T. Vila, J.A. Romo, C.G. Pierce, S.F. McHardy, S.P. Saville, J.L. Lopez-Ribot, Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development, *Virulence*, **8**(2), 150-158 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1197444>
61. V.K. Chin, T.Y. Lee, B. Rusliza, P.P. Chong, Dissecting *Candida albicans* infection from the perspective of *C. albicans* virulence and omics approaches on host–pathogen interaction: A review, *International Journal of Molecular Sciences*, **17**(10), 1643 (2016). Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17101643>
62. R. Pérez-Torrado, A. Querol, Opportunistic strains of *Saccharomyces cerevisiae*: A potential risk sold in food products, *Frontiers in Microbiology*, **6**, 1522 (2016). Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01522>
63. M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibsouda, Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **6**(2), 71-79 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
64. L. Scorzoni, F. Sangalli-Leite, J.de Lacorte-Singulani, A.C.A. de Paula e Silva, C.B. Costa-Orlandi, A.M. Fusco-Almeida, M.J.S. Mendes-Giannini, Searching new antifungals: The use of *in vitro* and *in vivo* methods for evaluation of natural compounds, *Journal of Microbiological Methods*, **123**, 68-78 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.02.005>

65. N. Vaou, E. Stavropoulou, C. Voidarou, C. Tsigalou, E. Bezirtzoglou, Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives, *Microorganisms*, **9**(10), 2041 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>
66. I. Bautista-Hernández, C.N. Aguilar, G.C.G. Martínez-Ávila, C. Torres-León, A. Ilina, A. C. Flores-Gallegos, D.K. Verma, M.L. Chávez-González, Mexican oregano (*Lippia graveolens* Kunth) as source of bioactive compounds: A review, *Molecules*, **26**(17), 5156 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26175156>
67. N. Jaradat, M. Hawash, M.N. Abualhasan, M. Qadi, M. Ghanim, E. Massarwy, S.A. Ammar, N. Zmero, M. Arar, F. Hussein, L. Issa, A. Mousa, A. Zarour, Spectral characterization, antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, and cyclooxygenase inhibitory activities of *Aloysia citriodora* essential oils collected from two Palestinian regions, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **21**, 143 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03314-1>
68. J.d.L. Silva, P.S. Pereira, C.V. Barros-Oliveira, M.A. de Freitas, J.R. de Lima-Silva, A. Rodrigues-Costa, C.D.d.M. Oliveira-Tintino, M.F.B. Morais-Braga, A.E. Duarte, H.D. Melo-Coutinho, L.M. Barros, Study of the capacity of the essential oil of *Lantana montevidensis* to modulate the action of fluconazole on *Candida albicans* and *Candida tropicalis* strains, *Journal of Medical Mycology*, **31**(3), 101171 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101171>
69. H.Y. Bernal, H. García-Martínez, G.F. Quevedo-Sánchez, *Pautas para el conocimiento, conservación y uso sostenible de las plantas medicinales nativas en Colombia. Estrategia Nacional para la Conservación de Plantas*, Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt, Bogotá, 2011, 236 p. URL: <http://repository.humboldt.org.co/handle/20.500.11761/31427>
70. C.M. Lozano, M.A. Vasquez-Tineo, M. Ramírez, M.I. Infante, *In vitro* antimicrobial activity of tropical medicinal plants used in Santo Domingo, Dominican Republic: Part 2, *Pharmacognosy Communications*, **11**(1), 52-60 (2021). Doi: <https://doi.org/10.5530/pc.2021.1.11>

## COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.R. Jaimes-Duarte, S.E. Giraldo-Quintero, J.F. Hoyos-Argote, M.C. Bernal-Lizarazú, Plantas medicinales de la familia Verbenaceae activas frente a hongos levaduriformes: Revisión sistemática y perspectivas 2015-2022, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **53**(2), 306-335 (2024). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v53n2.114423>