

Artículo

Ácidos orgánicos vegetales como inhibidores naturales de patógenos transmitidos por los alimentos

Tomasz M. Karpiński^{1,*} y Marcin Ozarowski²

¹ Presidente y Departamento de Microbiología Médica, Universidad de Ciencias Médicas de Poznań, Rokietnicka 10, 60-806 Poznań,

² Polonia Departamento de Biotecnología, Instituto de Fibras Naturales y Plantas Medicinales—Instituto Nacional de Investigación, Wojska Polskiego 71b, 60-630 Poznań, Polonia; marcin.ozarowski@iwnirz.pl * Correspondencia: tkarpin@ump.edu.pl

Resumen: Antecedentes: Las infecciones transmitidas por alimentos afectan aproximadamente a 600 millones de personas anualmente. Al mismo tiempo, muchas plantas contienen sustancias como ácidos orgánicos, que tienen actividad antimicrobiana. El objetivo de este estudio fue examinar los efectos de 21 ácidos orgánicos, que se encuentran naturalmente en las plantas, sobre cuatro bacterias transmitidas por los alimentos (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Salmonella enterica* Typhimurium) y dos hongos (*Geotrichum candidum* y *Penicillium candidum*). Métodos: Se investigaron las concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) de los ácidos orgánicos contra las bacterias transmitidas por los alimentos y la predicción de la toxicidad in silico de los ácidos. Resultados: Los ácidos benzoico y salicílico exhiben la mejor actividad contra las bacterias transmitidas por los alimentos (CMI media < 1 mg/ml). Los ácidos acético, clorogénico, fórmico, málico, nicotínico y rosmarínico demuestran una actividad ligeramente más débil (CIM media de 1 a 2 mg/ml). Otros ácidos tienen actividad moderada o pobre. La eficacia de los ácidos orgánicos contra los hongos transmitidos por los alimentos es menor que contra las bacterias. La mayoría de los ácidos requieren concentraciones altas (de 10 a >100 mg/ml) para inhibir eficazmente el crecimiento de hongos. La LD50 prevista para los ácidos orgánicos oscila entre 48 y 5000 mg/kg.

Aquellos potencialmente seguros como conservantes de alimentos (CMI < LD50) incluyen los ácidos ascórbico, clorogénico, málico, nicotínico, rosmarínico, salicílico, succínico, tánico y tartárico. Los ácidos orgánicos estudiados no son cancerígenos, pero muchos pueden provocar efectos adversos como sensibilización de la piel, irritación ocular y posible nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o neurotoxicidad. Conclusiones: La mayoría de los ácidos orgánicos de origen vegetal investigados exhiben una buena actividad antibacteriana y efectos antifúngicos moderados o pobres. Entre 21 ácidos, sólo 9 parecen ser seguros como conservantes de alimentos (CIM < LD50). La relación entre MIC y LD50 es crucial para determinar la idoneidad de los ácidos orgánicos como conservantes de alimentos, asegurando que sean efectivos contra bacterias u hongos en concentraciones que no sean dañinas para los humanos.



Cita: Karpiński, TM; Ozarowski, M. Ácidos orgánicos vegetales como inhibidores naturales de patógenos transmitidos por los alimentos. *Aplica. Ciencia*. 2024, 14, 6340. <https://doi.org/10.3390/app14146340>

Editores Académicos: Patrizia Messi, Ramona Iseppi y Carla Sabia

Recibido: 1 de julio de 2024

Revisado: 16 de julio de 2024

Aceptado: 17 de julio de 2024

Publicado: 20 de julio de 2024



Copyright: © 2024 por los autores. Licenciatario MDPI, Basilea, Suiza.

Este artículo es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos y condiciones de los Creative Commons

Licencia de atribución (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Palabras clave: antimicrobianos; antisépticos; compuestos naturales

1. Introducción

Las infecciones transmitidas por alimentos se encuentran entre las más comunes en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 600 millones de personas sufren anualmente enfermedades transmitidas por alimentos y más de 400.000 de estos casos provocan la muerte. Entre estas infecciones, las enfermedades diarreicas son las más prevalentes, con alrededor de 550 millones de casos cada año [1]. La mayoría de los casos de diarrea son causados por bacterias, en particular *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* (enteropatógena, enterotoxigénica y productora de toxina Shiga), *Salmonella enterica* no tifoidea, *Shigella* spp. y *Vibrio cholerae*. Además, las infecciones transmitidas por los alimentos pueden provocar enfermedades invasivas. Estos son causados principalmente por *Brucella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Salmonella Paratyphi* y *S. Typhi* [1]. Otras bacterias comunes transmitidas por los alimentos incluyen *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum*, *C. perfringens*, *Cronobacter sakazakii*, *Staphylococcus aureus* y *Yersinia enterocolitica* [2].

Los patógenos transmitidos por los alimentos pueden ser zoonóticos, lo que significa que pueden transmitirse de animales a humanos [3]. Los estudios metagenómicos han demostrado que la aparición de bacterias está relacionada con la especie del animal. Se encontró que *Staphylococcus* y *Clostridium* están presentes en las heces de todos los animales de ganado, con recuentos más altos en las heces de pollo en comparación

heces de ganado vacuno y porcino. Además, también se encontraron *Bacillus*, *Listeria* y *Salmonella* en heces de pollo. En las heces del ganado se detectaron bacterias *Bacillus*, *Campylobacter* y *Vibrio*. Además, en las heces de ganado vacuno, pollo y cerdo, otros géneros potencialmente patógenos para humanos, como *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Helicobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, y *Pseudomonas*, también fueron identificados [3].

Entre los hongos, hay muchos patógenos transmitidos por los alimentos, incluidos *Paecilomyces* spp., *Xerochrysium* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium* spp. o *Alternaria* spp. [4]. La mayoría de los hongos provocan intoxicaciones mediante la producción de micotoxinas. Las infecciones son menos comunes, como infecciones invasivas en personas inmunocomprometidas. Estos pueden ser causado, entre otros, por *Absidia corymbifera*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida catenulate*, *Fusarium moniliforme*, *Geotrichum candidum*, *Monascus ruber*, *Mucor circinelloides*, *M. indicus*, microsporas de *Rhizopus*, *R. oryzae* y *Saccharomyces cerevisiae*, incluido *S. boulardii* [5–8].

Para reducir la cantidad de patógenos en los alimentos, se implementan varios métodos preventivos, incluido el mantenimiento de la higiene y el uso de conservantes alimentarios. En muchos tipos de En los alimentos, especialmente productos lácteos y fermentados, hay bacterias del ácido láctico presentes [9,10]. Estos Las bacterias producen bacteriocinas y ácidos orgánicos que inhiben el crecimiento de otras bacterias. Muchos productos también incorporan partes de plantas, como menta, salvia, tomillo, cardamomo y canela. Estas plantas contienen aceites esenciales que no sólo alteran el sabor de los platos sino que también tienen propiedades antimicrobianas [10]. Tras un examen más detenido, muchas plantas consumieron ya que los alimentos contienen sustancias con actividad antimicrobiana que inhiben el crecimiento de patógenos. Estos Las sustancias incluyen ácidos orgánicos, fenoles, ácidos fenólicos, quinonas, flavonoides, taninos, terpenoides y alcaloides [11,12]. Algunos de estos compuestos tienen el potencial de ser utilizados como inhibidores naturales de patógenos transmitidos por los alimentos. Prestamos especial atención a los ácidos orgánicos, entre otras razones, por el uso de algunos de ellos en medicina. Ácido acético, ácido láctico, y el ácido benzoico se utilizan en el tratamiento de heridas, mientras que el ácido cítrico se utiliza en el tratamiento de heridas. y antiseptia del conducto radicular [13].

El objetivo de este estudio fue examinar los efectos de 21 ácidos orgánicos, que se encuentran naturalmente en las plantas, sobre cuatro bacterias transmitidas por los alimentos (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Salmonella enterica* Typhimurium) y dos hongos transmitidos por los alimentos (*Geotrichum candidum* y *Penicillium candidum*).

2. Materiales y métodos
2.1. químicos

Los siguientes ácidos orgánicos puros, acético, aminoacético, ascórbico, benzoico, caproico, cítrico, fórmico, fumárico, glutámico, málico, nicotínico, oleico, oxálico, palmítico, salicílico, succínico, tánico, El ácido tartárico y el ácido valérico se obtuvieron de Warchem (Zakr_et, Polonia). clorogénico y los ácidos rosmarínicos se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Poznan, Polonia) y la octenidina El diclorhidrato se obtuvo de Schülke and Mayr GmbH (Norderstedt, Alemania).

La fórmula molecular y la aparición natural de los ácidos estudiados se presentan en Tabla 1.

Tabla 1. Fórmula molecular, pH de las soluciones preparadas y presencia en la planta de los ácidos orgánicos estudiados. [11,12,14–20].

Ácido orgánico	Fórmula molecular	pH de las soluciones preparadas	Ocurrencia natural ejemplar
Ácido acético	C2H4O2	2.4	Manzanas, uvas y moras.
ácido aminoacético	C2H5NO2	6.2	aminoácido común
Ácido ascórbico	C6H8O6	2.5	Frutas y vegetales
Ácido benzoico	C7H6O2	3.8	Arándanos, champiñones, anís, cerezas, frambuesas y aditivos alimentarios (como un conservante)

Tabla 1. Cont.

Ácido orgánico	Fórmula molecular	pH de las soluciones preparadas	Ocurrencia natural ejemplar
ácido caproico	C6H12O2	2.7	Aceites vegetales
Ácido clorogénico	C16H18O9	4.4	Manzanas, peras, zanahorias, tomates, dulces. patatas, café y té
Ácido cítrico	C6H8O7	2.9	frutas
Ácido fórmico	CH2O2	2.3	Pelos urticantes de ortiga
Ácido fumárico	C4H4O4	4.5	Musgos y setas
Ácido glutámico	C5H9NO4	2.9	Semillas de girasol, semillas de lino, maní, pistacho, almendra, haba, bruselas brotes y lentejas
Ácido málico	C4H6O5	2.0	frutas
Ácido nicotínico	C6H5NO2	4.0	Común en plantas
Ácido oleico	C18H34O2	2.8	Aceite de oliva y aceite de semilla de uva.
Ácido oxálico	C2H2O4	1.8	frutas
Ácido palmítico	C16H32O2	4.5	Semillas de frijol, girasol y algodón.
ácido rosmarínico	C18H16O8	5.8	Romero, salvia, salvia española, albahaca, orégano, tomillo, menta verde y perilla
Ácido salicílico	C7H6O3	3.0	Común en plantas
ácido succínico	C4H6O4	2.4	Frutas y vegetales
Ácido tánico	C76H52O46	2.6	Corteza de roble, haya, castaño americano, abeto, sauce, hamamelis, nuez, mora, hojas de frambuesa, arándanos, endrinas, rizoma de cinquefoil, hierba de gallina, y hierba de serpiente
Ácido tartárico	C4H6O6	1.9	Melocotones, manzanas, uvas, cerezas, y fresas
ácido valérico	C5H10O2	2.8	Rizoma de valeriana y raíz de angélica

2.2. Actividad antibacteriana y antifúngica.

2.2.1. Bacterias y Hongos

La investigación se centró en seis patógenos transmitidos por los alimentos, incluidas cuatro cepas bacterianas (*Staphylococcus aureus* grampositivos y *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli* gramnegativos). y *Salmonella enterica* Typhimurium) y dos cepas de hongos (*Geotrichum candidum* y *Penicillium candidum*). Todas las cepas procedían de la colección del Departamento de Medicina. Microbiología en la Universidad de Ciencias Médicas de Pozna ́n. Las cepas se aislaron de alimentos o de pacientes con infecciones transmitidas por alimentos. La identificación se realizó mediante Mikrolastest. pruebas bioquímicas (Erba Lachema, Brno, República Checa) y Sistema Integral Levaduras Plus (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italia).

2.2.2. Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM)

Para determinar las concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) de los ácidos orgánicos, se Se utilizó el método de microdilución con placas de 96 pocillos (Nest Scientific Biotechnology, Wuxi, Porcelana). La metodología MIC se detalló en nuestro artículo publicado [21] y los procedimientos se basaron en investigaciones anteriores [22,23]. Las bacterias se cultivaron en caldo de triptosa-soja y hongos en caldo Sabouraud (Graso Biotech, Owidz, Polonia) y diluciones seriadas del orgánico Se hicieron ácidos para alcanzar concentraciones finales que oscilaban entre 100 mg/ml y 0,02 mg/ml. en los pozos. El inóculo se ajustó para lograr una concentración final de 105 UFC/mL. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24 a 48 h y los valores de MIC se determinaron visualmente, utilizando

reacciones de color con cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) (Sigma, Pozna 'n, Polonia) para ayuda en la lectura. Cada prueba se realizó por triplicado.

2.3. Predicción de toxicidad por biodisponibilidad in silico

Las predicciones de toxicidad se realizaron utilizando SwissADME [24], Deep-PK [25] y Software ProTox-3.0 [26] . Los factores considerados incluyeron LD50 prevista, clase de toxicidad, carcinogenicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, sensibilización cutánea y ocular. irritación. ProTox-3.0 fue elegido específicamente para predecir la LD50 debido a su alta precisión. en evaluaciones anteriores [27].

3. Resultados

3.1. Actividad antibacteriana y antifúngica.

Los estudios han demostrado que el ácido benzoico y el ácido salicílico exhiben la mejor actividad contra bacterias transmitidas por los alimentos, con una CMI promedio de menos de 1 mg/mL. Ácido acético, clorogénico. ácido, ácido fórmico, ácido málico, ácido nicotínico y ácido rosmarínico demostraron ligeramente actividad más débil, con CIM promedio entre 1 y 2 mg/ml. Muchos otros ácidos (ascórbico, ácido caproico, cítrico, fumárico, oxálico, succínico, tánico, tartárico y valérico) tuvieron moderada Actividad contra las bacterias. La actividad antibacteriana más débil se observó en aminoacético, ácidos glutámico, oleico y palmítico, con CIM promedio que oscilan entre 7,5 y 70,83 mg/ml. Considerando que la CMI promedio para la octenidina (control positivo) es 0,11 µg/mL, es evidente que los ácidos orgánicos probados son activos en concentraciones aproximadamente 10.000 veces superior (Tabla 2).

Tabla 2. Las concentraciones mínimas inhibitoras (CIM) de los ácidos orgánicos y octenidina contra bacterias transmitidas por los alimentos. Los valores de CIM se presentan en mg/ml. La última columna muestra los valores medios. y desviación estándar (SD) para todas las lecturas de un ácido determinado.

Ácido orgánico	Estafilococo áureo	escherichia coli	listeria monocitogenes	Salmonela tifimurio	CIM media ± DE para Todas las bacterias
Ácido acético	1.25	1,25–2,5	1.25	2.5	1,72 ± 0,65
ácido aminoacético	100	50	50	50-100	70,83 ± 25,75
Ácido ascórbico	1.25	1,25–2,5	2.5	5	2,66 ± 1,56
Ácido benzoico	0,63	0,31–0,63	0,31–0,63	0,63–1,25	0,63 ± 0,29
ácido caproico	5	2.5	2.5	5	3,75 ± 1,34
Ácido clorogénico	1,25–2,5	1.25	1,25–2,5	1,25–2,5	1,72 ± 0,65
Ácido cítrico	5	2.5	1,25–2,5	2.5	2,97 ± 1,33
Ácido fórmico	1.25	1.25	1.25	2.5	1,56 ± 0,58
Ácido fumárico	1,25–2,5	2.5	2,5–5	2.5	2,66 ± 1,04
Ácido glutámico	5	5	10	10	7,50 ± 2,67
Ácido málico	2.5	0,63	0,63–1,25	1.25	1,33 ± 0,78
Ácido nicotínico	1,25–2,5	0,63–1,25	0,63–1,25	1.25	1,25 ± 0,56
Ácido oleico	5	10	5	10	7,50 ± 2,67
Ácido oxálico	2,5–5	0,63–1,25	1,25–2,5	2.5	2,27 ± 1,33
Ácido palmítico	20–50	20–50	20	20–50	27,5 ± 13,57
ácido rosmarínico	2.5	1.25	1,25–2,5	1,25–2,5	1,88 ± 0,67
Ácido salicílico	0,63–1,25	0,31–0,63	0,63	0,63	0,67 ± 0,26
ácido succínico	2,5–5	0,63–1,25	1,25–2,5	2.5	2,27 ± 1,33
Ácido tánico	2,5–5	1,25–2,5	0,63–1,25	2.5	2,27 ± 1,33

Tabla 2. Cont.

Ácido orgánico	Estafilococo áureo	escherichia coli	listeria monocitogenes	Salmonela tifimurio	CIM media ± DE para Todas las bacterias
Ácido tartárico	5	1,25–2,5	2.5	2.5	2,97 ± 1,33
ácido valérico	5	1,25–2,5	2.5	2.5	2,97 ± 1,33
Octenidina diclorhidrato	0,00004–0,00008 (0,04–0,08 µg/ml)	0,00008–0,00016 (0,08–0,16 µg/ml)	0,00008–0,00016 (0,08–0,16 µg/ml)	0,00008–0,00016 (0,08–0,16 µg/ml)	0,00016–0,00005 (0,11 ± 0,05 µg/ml)

En el estudio, se determinaron los valores de CIM frente a dos hongos transmitidos por los alimentos, Geotrichum candidum y Penicillium candidum. Para todos los ácidos probados, la actividad antifúngica fue más débil. en comparación con las bacterias. Los ácidos acético, benzoico, caproico, clorogénico, cítrico, fórmico, rosmarínico, y los ácidos valéricos exhibieron la mejor actividad, con CMI medias <10 mg/ml. fumárico, oxálico, y los ácidos tánicos mostraron una actividad moderada, con CMI medias entre 10 y 20 mg/ml. Desafortunadamente, muchos ácidos como el ascórbico, málico, oleico, palmítico, succínico y tartárico habían actividad antifúngica muy débil, con CIM > 20 mg/mL, mientras que aminoacético y glutámico Los ácidos tenían CIM > 100 mg/ml, lo que indica que no hay actividad (Tabla 3, Figura 1).

Tabla 3. Las concentraciones mínimas inhibitoras (CIM) de los ácidos orgánicos y octenidina contra hongos transmitidos por los alimentos. Los valores de CIM se presentan en mg/ml. La última columna muestra los valores medios y desviación estándar (SD) para todas las lecturas de un ácido determinado.

Ácido orgánico	candidum geotrichum	Penicillium candidum	Media CIM ± DE para ambos hongos
Ácido acético	5	10	7,5 ± 2,74
ácido aminoacético	>100	>100	>100
Ácido ascórbico	50-100	100	83,33 ± 25,82
Ácido benzoico	2,5–5	10	7,08 ± 3,32
ácido caproico	5	10	7,5 ± 2,74
Ácido clorogénico	1,25–5	5-10	5,63 ± 3,69
Ácido cítrico	5-10	10	8,33 ± 2,58
Ácido fórmico	5	10	7,5 ± 2,74
Ácido fumárico	5-10	20	14,17 ± 6,65
Ácido glutámico	>100	>100	>100
Ácido málico	20–50	50	45 ± 12,25
Ácido nicotínico	10	20	15 ± 5,48
Ácido oleico	50	50	50 ± 0,0
Ácido oxálico	10–20	20	16,67 ± 5,16
Ácido palmítico	20–50	20–50	30 ± 15,49
ácido rosmarínico	1,25–5	10	6,46 ± 4,06
Ácido salicílico	2,5–5	10	7,08 ± 3,32
ácido succínico	50-100	100	83,33 ± 25,82
Ácido tánico	10–20	5–20	14,17 ± 6,65
Ácido tartárico	20–50	100	70 ± 34,64
ácido valérico	5	5	5 ± 0,0
Dihidrocloruro de octenidina	0,00008–0,00016 (0,08–0,16 µg/ml)	0,00008–0,00032 (0,08–0,32 µg/ml)	0,00016 ± 0,00009 (0,16 ± 0,09 µg/ml)

uccnc ac	—	±	
Ácido tánico	10–20	5–20	14,17 ± 6,65
Ácido tartárico	20–50	100	70 ± 34,64
Ácido valérico	5	5	5 ± 0,0
Apl. Ciencia. 2024, 14, 6340	0,00008–0,00016	0,00008–0,00032	0,00016 ± 0,00009
—Diclorhidrato de octenidina	(0,08–0,16 µg/ml)	(0,08–0,32 µg/ml)	(0,16 ± 0,09 µg/ml)

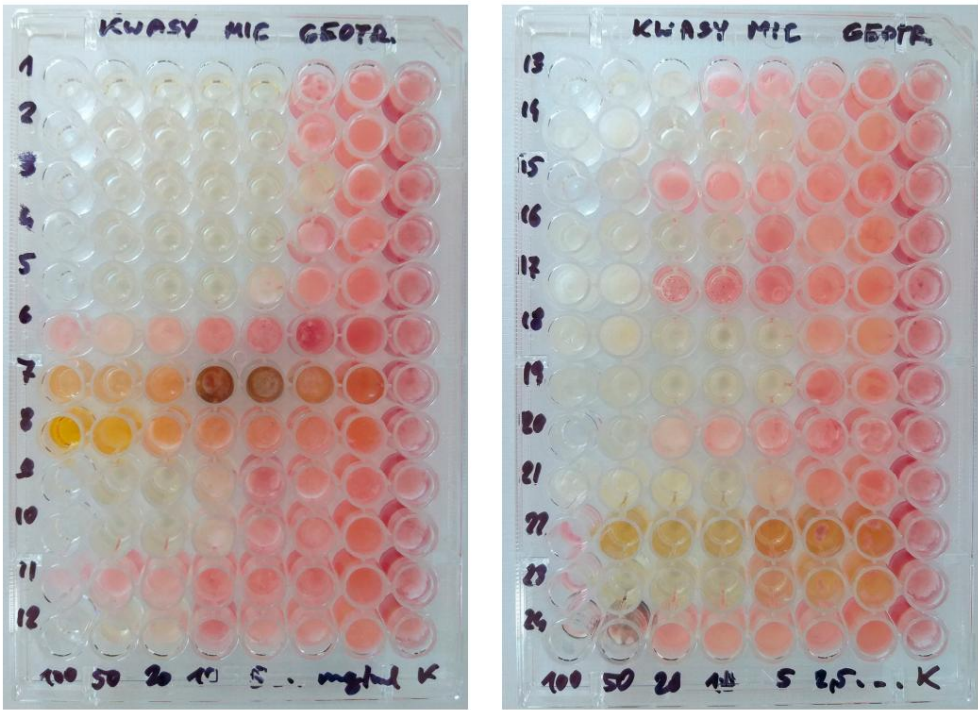


Figura 1. Imágenes de ejemplo de placas de 96 pocillos que muestran los resultados de las pruebas de concentración inhibitoria mínima (CIM) contra *Penicillium candidum* (100 a 1,25 mg/ml). La tinción se realizó utilizando cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC). Leyendas: 1—ácido acético, 2—ácido valérico, 3—ácido fórmico, 4—ácido caproico, 5—ácido cítrico, 6—ácido aminoacético, 7—ácido tánico, 8—ácido ascórbico, 9—ácido oxálico, 11—ácido glutámico, 12—ácido tartárico, 13—ácido málico, 14—ácido benzoico, 15—succínico ácido, 16—ácido nicotínico, 17—ácido palmítico, 18—ácido salicílico, 20—ácido oleico, 21—ácido fumárico, 22: ácido rosmarínico y 23: ácido clorogénico. Los marcados 10, 19 y 24 son ácidos no presentados en este estudio.

3.2. Predicción de biodisponibilidad y toxicidad in silico

Para los ácidos orgánicos analizados, la LD50 prevista oscila entre 48 y 5000 mg/kg. El La clase de toxicidad prevista para la mayoría está entre 3 y 5, con una LD50 > 50 mg/kg, lo que indica que son tóxicos o nocivos si se ingieren, excepto el ácido acético, que es de clase 1, y el oleico ácido, que es de clase 2. Los ácidos acético, benzoico, caproico, fórmico, oxálico y valérico demuestran alta absorción en el tracto gastrointestinal y son altamente biodisponibles por vía oral. Generalmente también exhiben los valores LD50 más bajos previstos (<1000 mg/kg), lo que indica una toxicidad aguda más alta. También se demuestra una alta absorción en el tracto gastrointestinal y una alta biodisponibilidad oral. por los ácidos aminoacético, fumárico, glutámico, málico, nicotínico, salicílico y succínico. Sin embargo, sus niveles de LD50 están por encima de 1000 mg/kg, lo que sugiere que son relativamente más seguros. clorogénico y los ácidos rosmarínicos parecen ser los más seguros, ya que tienen baja absorción gastrointestinal y biodisponibilidad oral, junto con valores altos de LD50 previstos que alcanzan los 5000 mg/kg. Ninguno de los compuestos probados tiene propiedades cancerígenas. Según los datos disponibles, no suponen un riesgo de causar cáncer.

Todos los ácidos presentes pueden provocar sensibilización de la piel y/o irritación de los ojos. Entre el Se enumeran 21 ácidos, un total de 11, incluidos benzoico, clorogénico, fórmico, fumárico, málico, nicotínico, Los ácidos oxálico, rosmarínico, succínico, tánico y tartárico presentan efectos nefrotóxicos. Nicotínico y los ácidos salicílicos también pueden actuar de forma neurotóxica y hepatotóxica. Además, benzoico El ácido demuestra hepatotoxicidad. Esto significa que el consumo de ácidos orgánicos en grandes cantidades pueden ser tóxicas y provocar diversas complicaciones. Los resultados obtenidos para el La predicción de biodisponibilidad y toxicidad de los ácidos orgánicos estudiados se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Predicción de biodisponibilidad y toxicidad in silico de los ácidos orgánicos estudiados.

Orgánico Ácido	gastro-Intestinal Tracto Absorción	oral humano Biodisponibilidad 20%	Predicho LD50 [mg/kg]	Toxicidad Clase	Carcinogenicidad	Hepatotoxicidad	Neurotoxicidad	Nefrotoxicidad	Piel Sensibilización	Ojo Irritación
Ácido acético	Alto	Sí	333	1	No	No	No	No	Sí	Sí
aminoacético ácido	Alto	Si	3340	5	No	No	No	No	Sí	Si
ascórbico ácido	Alto	No	3367	5	No	No	No	No	Sí	Si
Ácido benzoico	Alto	Sí	290	3	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
ácido caproico	Alto	Sí	94	3	No	No	No	No	Sí	Sí
clorogénico ácido	Bajo	No	5000	5	No	No	No	Si	Sí	No
Ácido cítrico	Bajo	No	80	3	No	No	No	No	No	Sí
Ácido fórmico	Alto	Sí	162	3	No	No	No	Sí	Sí	Sí
fumárico ácido	Alto	Sí	1350	4	No	No	No	Sí	Sí	Sí
glutámico ácido	Alto	Sí	4500	5	No	No	No	No	Sí	Sí
Ácido málico	Alto	Si	2497	5	No	No	No	Si	Sí	Si
Nicotínico ácido	Alto	Sí	3720	5	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ácido oleico	Alto	No	48	2	No	No	No	No	Sí	Sí
Ácido oxálico	Alto	Sí	660	4	No	No	No	Si	Sí	Sí
palmitico ácido	Alto	No	990	4	No	No	No	No	Sí	Sí
Rosmarínico ácido	Bajo	No	5000	5	No	No	No	Si	Sí	Sí
Salicílico ácido	Alto	Sí	1190	4	No	Sí	Sí	No	Sí	No
succínico ácido	Alto	Sí	2260	5	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Ácido tánico	-----	* Bajo	2260	5	No	No	No	Si	Sí	Sí
Ácido tartárico	Bajo	Sí	2497	5	No	No	No	Sí	Sí	Sí
ácido valérico	Alto	Sí	134	3	No	No	No	No	Sí	Sí
Octenidina	Bajo	No	300	3	No	No	Si	No	Sí	No

Legendas: nd—falta de datos, *—debido al gran tamaño de la molécula y la imposibilidad de realizar cálculos, los datos de biodisponibilidad se proporcionaron según DrugBank [28]. Debido a la toxicidad por ingestión, existen 6 clases: Clase 1: letal (LD50 ≤ 5 mg/kg), Clase 2: extremadamente tóxico (LD50 5–50 mg/kg), Clase 3: tóxico (LD50 50–300 mg/kg), Clase 4: nocivo (LD50 300–2000 mg/kg), Clase 5: posiblemente nocivo (LD50 2000–5000 mg/kg) y Clase 6: no tóxico (LD50 > 5000 mg/kg) [26].

También es importante considerar la relación entre los valores de CIM y LD50, especialmente dado que se expresan en diferentes unidades. La Tabla 5 presenta la conversión de MIC valores a mg/kg y su comparación con DL50. Ácido clorogénico y ácido rosmarínico. destacan como conservantes de alimentos seguros y eficaces contra bacterias y hongos, con su Los valores de CMI son más bajos (1344–4398 mg/kg para ácido clorogénico y 1213–4168 mg/kg para ácido rosmarínico) que sus valores LD50 (5000 mg/kg). Esto los hace adecuados y seguros. Candidatos para la conservación de alimentos. Algunos ácidos, como el ascórbico, málico, nicotínico, salicílico, Los ácidos succínico, tánico y tartárico muestran seguridad para su uso contra bacterias pero no contra hongos. Su Los valores de MIC para bacterias son más bajos que sus valores de LD50 (MIC < LD50), lo que indica seguridad para consumo humano cuando se utilizan como conservantes antibacterianos. Desafortunadamente, su mayor Valores de CMI para hongos superiores a DL50 sugieren que es necesario elegir entre eficacia antifúngica o toxicidad potencial. Muchos de los ácidos orgánicos estudiados, incluidos acético, aminoacético, benzoico, caproico, cítrico, fórmico, fumárico, glutámico, oleico, oxálico, palmítico, y los ácidos valéricos, exhiben valores de MIC que exceden sus valores LD50, lo que indica potencial toxicidad para los humanos. Por lo tanto, estos ácidos no son seguros para su uso como conservantes de alimentos, lo que indica un riesgo de toxicidad humana en concentraciones efectivas. La selección de ácidos orgánicos como Los conservantes alimentarios requieren una evaluación cuidadosa tanto de su eficacia antimicrobiana como de su sus perfiles de seguridad. Equilibrar estos factores es crucial para garantizar que los conservantes sean eficaz contra los microorganismos y al mismo tiempo seguro para el consumo humano. Elijiendo el

El ácido apropiado como conservante requiere la consideración de propiedades conservantes específicas.
y el tipo de microorganismos a controlar.

Tabla 5. Relación entre los valores de CIM y DL50 en mg/kg y la seguridad de los orgánicos estudiados
Ácidos como conservantes de alimentos.

Ácido orgánico	Predicho LD50 [mg/kg]	CIM medio [mg/mL] contra Bacterias/Hongos	Densidad [g/mL]	CMI media en 1 kg de producto alimenticio [mg/kg] contra bacterias/hongos	Uso seguro como alimento Conservante (CIM < LD50) contra bacterias/hongos
Ácido acético	333	1,72/7,5	1.05	1638/7142	No no
ácido aminoacético	3340	70.83/>100	1.61	43.994/>62.112	No no
Ácido ascórbico	3367	2,66/83,33	1,65	1612/50.503	Sí No
Ácido benzoico	290	0,63/7,08	1.27	496/5574	No no
ácido caproico	94	3,75/7,5	0,93	4032/8065	No no
Ácido clorogénico	5000	1,72/5,63	1.28	1344/4398	Sí Sí
Ácido cítrico	80	2,97/8,33	1,66	1789/5018	No no
Ácido fórmico	162	1,56/7,5	1.22	1279/6148	No no
Ácido fumárico	1350	2,66/14,17	1,64	1622/8640	No no
Ácido glutámico	4500	7.50/>100	1.46	5137/>68,493	No no
Ácido málico	2497	1.33/50	1.61	826/31.055	Sí No
Ácido nicotínico	3720	1.25/15	1.47	850/10.204	Sí No
Ácido oleico	48	7.50/50	0,895	8380/55.866	No no
Ácido oxálico	660	2,27/16,67	1.9	1195/8774	No no
Ácido palmítico	990	27,5/30	0,85	32.706/35.294	No no
ácido rosmarínico	5000	1,88/6,46	1,55	1213/4168	Sí Sí
Ácido salicílico	1190	0,67/7,08	1.44	465/4917	Sí No
ácido succínico	2260	2,27/83,33	1,56	1455/53.417	Sí No
Ácido tánico	2260	2.27/52.08	2.12	1071/24.566	Sí No
Ácido tartárico	2497	2.97/75	1,79	1659/41.899	Sí No
ácido valérico	134	2,97/5,0	0,94	3160/5319	No no

4. Discusión

En los jugos de frutas y verduras se han encontrado muchos ácidos orgánicos, incluido el acético. ácido, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido nicotínico ácido, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido succínico y ácido tartárico [29]. Alguno Los ácidos orgánicos, como el ácido acético, ascórbico, cítrico, láctico y málico, se utilizan comúnmente. como conservantes de alimentos tradicionales [30]. También se utilizan mucho como conservantes en el industria de alimentos. Según la legislación europea, cinco ácidos se conocen como aditivos E: Ácido sórbico E200, ácido benzoico E210, ácido acético E260, ácido láctico E270 y propiónico E280. ácido. Se utilizan varios ácidos como acidificantes: ácido acético E260, ácido láctico E270, ácido málico E296, Ácido ascórbico E300, ácido cítrico E330, ácido tartárico E334, ácido adípico E355 y succínico E363. ácido [19].

La actividad antibacteriana de los ácidos orgánicos ha sido confirmada en numerosos estudios. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han centrado en el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido fórmico y el ácido málico. Después de buscar en las bases de datos PubMed y Scopus, parece que el presente trabajo es el Fue el primero en examinar la actividad antibacteriana de hasta 21 ácidos orgánicos. Demostramos que la mayoría de los ácidos orgánicos exhiben efectos bacteriostáticos en niveles que oscilan entre 0,31 y 5 mg/ml.

Las concentraciones inhibitorias contra bacterias reportadas en la literatura varían. Algunos niveles inhibitorios son similares a los del presente estudio. Beier et al. [31] demostraron que *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina es sensible al ácido acético en dosis de 2 mg/ml, al ácido cítrico en dosis de 1 a 4,1 mg/ml y al ácido fórmico en dosis de 1 mg/ml. El mismo grupo de investigación presentó resultados similares para *Campylobacter jejuni* obtenido de gallineros de pollos de engorde. La inhibición del crecimiento bacteriano se produjo en concentraciones de ácido acético de 0,5 a 4,1 mg/ml, ácido cítrico de 0,26 a 4,1 mg/ml y ácido fórmico de 0,5 a 4,1 mg/ml [32]. En otro artículo, los resultados de MIC demostraron que el ácido acético, el ácido cítrico y el ácido tartárico inhibieron *Salmonella Typhimurium* en concentraciones de 0,312 % (3,1 mg/mL), 0,625 % (6,3 mg/mL) y 0,312 % (3,1 mg/mL).) para 103 ; UFC/mL [33]. Mine and Boopathy [34] informaron que los puntos de corte de los ácidos orgánicos contra el patógeno del camarón *Vibrio harveyi* fueron de 0,025 a 0,05 % (0,25 a 0,5 mg/ml) para el ácido fórmico y de 0,05 a 0,1 % (0,5 a 1 mg/ml) para el ácido acético. ácido, los cuales son valores inferiores a los encontrados en este trabajo.

Muchos datos muestran que se requieren concentraciones más altas que las obtenidas en este trabajo para inhibir los patógenos transmitidos por los alimentos. En el estudio de Štempelová et al. [35], el ácido orgánico con la CIM más baja contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* fue el ácido acético (CIM 0,5–2,0 mg/ml). Los ácidos restantes tenían niveles promedio de MIC más altos. La actividad del ácido ascórbico contra estas bacterias mostró la CIM más alta, oscilando entre 4,0 y 16,0 mg/ml. Los valores de CIM para el ácido cítrico variaron de 1,0 a 4,0 mg/ml y para el ácido succínico de 0,8 a 4,0 mg/ml. Lues y Theron [36] demostraron que la actividad de los ácidos orgánicos depende del pH. La actividad contra *Listeria monocytogenes* disminuyó al aumentar el pH. Para el ácido acético, osciló entre 0,5 mM a pH 5,0 y 32 mM a pH 8,0 (30–1920 mg/ml); para ácido cítrico, de 0,5 a 16 mM (96 a 3072 mg/ml); y para el ácido málico, de 0,5 a 32 mM (67 a 4288 mg/ml). Akbas y Cag [37] han demostrado que los ácidos cítrico y málico en concentraciones del 1% y 2% (10 y 20 mg/ml, respectivamente) inhiben el desarrollo de la biopelícula de *Bacillus subtilis* y pueden destruir la biopelícula madura. Las concentraciones de 1% y 2% son varias veces superiores a las MIC obtenidas en el presente trabajo. Se estudiaron concentraciones similares en otro trabajo [38], donde el 1%, 2% y 3% de ácido acético y cítrico redujeron la cantidad de *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* en la carne de res. Sin embargo, sólo las concentraciones del 3% condujeron a una reducción significativa ($p < 0,05$) de bacterias. En el siguiente artículo [39] se descubrió que el ácido acético y el ácido cítrico inactivan *Salmonella* no tifoidea resistente a múltiples fármacos y *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. Los autores utilizaron ácidos en una concentración de 4,1 mg/ml, que es superior a las CIM promedio obtenidas por nosotros. Desafortunadamente, los autores no presentaron resultados de MIC, a pesar de que describieron este estudio en su metodología.

En estudios con carne de oveja y cabra obtenida de animales recién sacrificados, se inocularon muestras con *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Salmonella Typhimurium*. Luego, las muestras de carne se lavaron con un aerosol que contenía ácido láctico al 2% y una combinación de ácido acético al 1,5% + ácido propiónico al 1,5%. Se demostró que el número total de microorganismos viables en la carne se redujo en aproximadamente 0,52 y 1,16 unidades logarítmicas, respectivamente [40]. Albuquerque et al. [41] demostraron que el ácido cítrico al 1% (10 mg/mL) conduce a la reducción de *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp. y coliformes termotolerantes en la carne de oveja. En estudios sobre el efecto de los ácidos orgánicos en *Escherichia coli* aislada de salchichas de cerdo frescas, se encontró que el nivel más alto requerido para la actividad antibacteriana era 1,29 M (247 mg/mL) para el ácido cítrico y aproximadamente 4 M para el ácido

En la literatura hay poca información sobre la actividad antifúngica de los ácidos orgánicos, según las bases de datos PubMed o Scopus. En una publicación, similar a nuestros estudios, se requirieron concentraciones mucho más altas para lograr un efecto antifúngico. *Penicillium* sp. Las cepas fueron inhibidas por ácido acético en concentraciones de 200 a 800 mM (12 010 a 48 040 mg/ml) [43]. La actividad del ácido tánico contra *Penicillium digitatum* fue mejor y el valor de CIM fue de 1 mg/ml [44]. Los datos de la literatura anterior se presentan adicionalmente en la Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de los valores de CIM obtenidos en actividad antibacteriana y antifúngica con los disponibles literatura.

Ácido orgánico	Microorganismo probado	Valores MIC de referencia	Nuestros micrófonos [mg/mL]	Referencia
Ácido acético	Enterococcus faecium	2 mg/ml	1,25–2,5	[31]
	Campylobacter jejuni	0,5 a 4,1 mg/ml		[32]
	Salmonella Typhimurium	0,312 % (3,1 mg/ml) 0,05		[33]
	Vibrio harveyi	a 0,1 % (0,5 a 1 mg/ml)		[34]
	Staphylococcus aureus, E. faecium, Bacillus cereus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa	0,5 a 2,0 mg/ml		[35]
	Listeria monocytogenes	0,5 a 32 mM (30 a 1920 mg/ml)		[36]
	Salmonella enteritidis, E. coli, L. monocitogenes	1 a 3 % (10 a 30 mg/ml)		[38]
	Salmonella no tifoidea, E. coli S. aureus,	4,1 mg/mL		[39]
	L. monocytogenes, E. coli, S. tifimurio	1,5% (15 mg/mL) acético + Ácido propiónico al 1,5		[40]
	E. coli	% 4 M (240 mg/ml)		[42]
Ácido ascórbico	Penicillium sp.	200–800 mm (12 010 a 48 040 mg/ml)	1,25–5,0	[43]
	S. aureus, E. faecium, B. cereus, E. coli, P. aeruginosa	4,0 a 16,0 mg/ml		[35]
Ácido cítrico	E. faecium	1–4,1 mg/ml	1,25–5,0	[31]
	Campylobacter jejuni S.	0,26–4,1 mg/ml		[32]
	Typhimurium S.	0,625 % (6,3 mg/ml)		[33]
	aureus, E. faecium, B. cereus, E. coli, P. aeruginosa	1,0 a 4,0 mg/ml		[35]
	L. monocytogenes	0,5 a 16 mM (96 a 3072 mg/ml) 1 %		[36]
	B. subtilis	(10 mg/ml)		[37]
	S. Enteritidis, E. coli, L. monocitogenes	1 a 3 % (10 a 30 mg/ml)		[38]
	Salmonella no tifoidea, E. coli	4,1 mg/ml		[39]
	Salmonella spp., Staphylococcus spp., y coliformes termotolerantes	1% (10 mg/ml)		[41]
	E. coli	1,29 M (247 mg/ml) 1 mg/		[42]
Ácido fórmico	E. faecium	ml	1,25–2,5	[31]
	C. jejuni	0,5 a 4,1 mg/ml		[32]
	V. harveyi	0,025 a 0,05 % (0,25 a 0,5 mg/ml) 0,5		[34]
Ácido málico	L. monocytogenes	a 32 mM (67 a 4288 mg/ml)	0,63–2,5	[36]
	B. subtilis	2% (20 mg/ml)		[37]
ácido succínico	S. aureus, E. faecium, B. cereus, E. coli, P. aeruginosa	0,8 a 4,0 mg/ml	0,63–5,0	[35]
Ácido tánico	Penicillium digitatum S.	1 mg/ml		[38]
Ácido tartárico	Typhimurium	0,312 % (3,1 mg/ml)	1,25–5,0	[33]

Algunos ácidos orgánicos, incluidos los ácidos acético, cítrico, láctico y málico, han sido generalmente reconocidos como seguros (GRAS) [45]. Sin embargo, en los estudios presentados demostramos que los ácidos orgánicos varían en términos de toxicidad. Desafortunadamente, para muchos de ellos, la concentración antibacteriana requerida es mayor que la dosis letal prevista, LD50. Los ácidos que parecen ser seguros (CMI < LD50) según nuestros resultados incluyen el ácido ascórbico, el ácido clorogénico, el ácido málico, el ácido nicotínico, el ácido rosmarínico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido tánico y el ácido tartárico.

El mecanismo de acción de los ácidos orgánicos se basa en el hecho de que las moléculas no disociadas son lipófilas y pueden atravesar la membrana lipídica de los microorganismos. Después de penetrar la membrana citoplasmática bacteriana, se disocian en aniones y protones en el citoplasma. Los protones reducen el pH intracelular, lo que lleva a la inhibición de la glucólisis bacteriana, una disminución del ATP y una reducción del transporte activo [9,10]. Un mecanismo similar podría ocurrir en células de mamíferos. Desafortunadamente, la literatura sobre la toxicidad de los ácidos orgánicos es escasa. En estudios in vivo, se informó que la CL50 para el ácido acético y el ácido benzoico era de 273 y 277 mg/L para la tilapia (*Oreochromis mossambicus*) [46]. Estos valores son similares a los resultados obtenidos en este trabajo, concretamente 333 y 290 mg/kg, respectivamente. Sin embargo, la LC50 disminuye para otros organismos. Para los crustáceos cladóceros (*Moina micrura*), los valores de CL50 de ácido acético y ácido benzoico fueron 164 y 72 mg/L y para el gusano oligoqueto (*Branchiura sowerbyi*), fueron 15 y 39 mg/L, respectivamente.

Aunque la genotoxicidad de los ácidos orgánicos no se demostró en este estudio, se ha descrito para el ácido cítrico en una concentración de 20 ppm o 0,02 mg/ml [47]. Los altos valores de la LD50 prevista, que oscilan entre varias decenas y 5000 mg/kg, obtenidos en este estudio, podrían explicar por qué no se ha determinado la ingesta diaria máxima de muchos ácidos. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) no ha especificado un límite de ingesta diaria de ácidos acético, cítrico, láctico, málico y propiónico. Sin embargo, la ingesta diaria máxima de ácidos benzoico y sórbico es de 1 mg/kg, de ácido fumárico es de 6 mg/kg y de ácido tartárico es de 30 mg/kg de peso corporal [19,30].

5. Conclusiones

La mayoría de los ácidos orgánicos de origen vegetal investigados exhiben actividad antibacteriana en concentraciones que oscilan entre 0,31 y 5 mg/ml. La eficacia de los ácidos orgánicos contra hongos transmitidos por los alimentos como *Penicillium candidum* y *Geotrichum candidum* es menor que contra las bacterias. Algunos ácidos demuestran una actividad antifúngica moderada con CMI medias de <10 mg/ml, mientras que la mayoría de los ácidos requieren concentraciones más altas (de 10 a >100 mg/ml) para inhibir eficazmente el crecimiento de hongos. Esto resalta la importancia de seleccionar ácidos orgánicos en función de su potencia específica contra cepas de hongos en la conservación de alimentos.

Los perfiles de toxicidad de los ácidos orgánicos probados varían ampliamente, con valores previstos de LD50 que oscilan entre 48 y 5000 mg/kg. Para muchos de ellos, la concentración antibacteriana requerida es mayor que la dosis letal prevista de LD50. Los ácidos que parecen ser seguros como conservantes de alimentos (CMI < LD50) incluyen los ácidos ascórbico, clorogénico, málico, nicotínico, rosmarínico, salicílico, succínico, tánico y tartárico. La relación entre MIC y LD50 es crucial para determinar la idoneidad de los ácidos orgánicos como conservantes de alimentos, asegurando que sean eficaces contra las bacterias en concentraciones que no sean dañinas para los humanos. Si bien ningún ácido orgánico presentado es cancerígeno, muchos pueden causar efectos adversos como sensibilización de la piel, irritación ocular y posible nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o neurotoxicidad.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, TMK; metodología, TMK; investigación, TMK y MO; curación de datos, TMK y MO; redacción: preparación del borrador original, TMK; redacción: revisión y edición, MO; visualización, TMK; supervisión, TMK; adquisición de financiación, TMK. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiamiento: Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: No aplicable.

Declaración de Consentimiento Informado: No aplicable.

Declaración de disponibilidad de datos: las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo; más consultas pueden dirigirse al autor correspondiente.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Havelaar, AH; Kirk, Doctor en Medicina; Torgerson, PR; Gibb, HJ; Hald, T.; Lago, RJ; Praet, N.; Bellinger, CC; de Silva, NR; Gargouri, N.; et al. Estimaciones mundiales y comparaciones regionales de la carga de enfermedades transmitidas por alimentos de la Organización Mundial de la Salud en 2010. *PLoS Med.* 2015, 12, e1001923. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Bintsis, T. Patógenos transmitidos por los alimentos. *OBJETIVOS Microbiol.* 2017, 3, 529–563. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Kim, H.; Cho, JH; Canción, M.; Cho, JH; Kim, S.; Kim, ES; Keum, GB; Kim, HB; Lee, J.-H. Evaluación de la prevalencia de patógenos transmitidos por los alimentos en el ganado mediante un enfoque metagenómico. *J. Microbiol. Biotecnología.* 2021, 31, 1701–1708. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Houbroken, J.; Samson, RA Taxonomía actual e identificación de hongos transmitidos por los alimentos. *actual. Opinión. Ciencia de los alimentos.* 2017, 17, 84–88. [\[Referencia cruzada\]](#)
5. Benito, K.; Enfriador, TM; Mody, RK Infecciones fúngicas invasivas adquiridas a partir de alimentos o suplementos nutricionales contaminados: una revisión de la literatura. *Patógeno transmitido por alimentos. Dis.* 2016, 13, 343–349. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Skora, M.; Witalis, J.; Krzysciak, P.; Macura, AB Género de hongos *Geotrichum*: un patógeno oportunista de los humanos. *Post,epy Mikrobiol.* 2009, 48, 125–132.
7. Rannikko, J.; Holmberg, V.; Karpelín, M.; Arvola, P.; Huttunen, R.; Mattila, E.; Kerttula, N.; Puhto, T.; Tamm, Ü.; Koivula, I.; et al. Fungemia y otras infecciones fúngicas asociadas con el uso de suplementos probióticos de *Saccharomyces boulardii*. *Emergente. Infectar. Dis.* 2021, 27, 2090–2096. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Enache-Angoulvant, A.; Hennequin, C. Infección invasiva por *Saccharomyces*: una revisión completa. *Clínico. Infectar. Dis.* 2005, 41, 1559–1568. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Karpíński, TM; Szkaradkiewicz, AK Característica de las bacteriocinas y su aplicación. *Pol. J. Microbiol.* 2013, 62, 223–235. [\[Referencia cruzada\]](#)
10. Farid, N.; Waheed, A.; Motwani, S. Antimicrobianos sintéticos y naturales como control contra patógenos transmitidos por los alimentos: una revisión. *Heliyon* 2023, 9, e17021. [\[Referencia cruzada\]](#)
11. Coartada, S.; Crespo, D.; Navas, J. Pequeñas moléculas de derivados vegetales con actividad antibacteriana. *Antibióticos* 2021, 10, 231. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Adamczak, A.; Ozarowski, M.; Karpíński, TM Actividad antibacteriana de algunos flavonoides y ácidos orgánicos ampliamente distribuidos en las plantas. *J.Clin. Medicina.* 2019, 9, 109. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Mira, NP; Marshall, R.; Pinheiro, MJF; Dieckmann, R.; Dahouk, SA; Skroza, N.; Rudnicka, K.; Lund, Pensilvania; De Biase, D.; Grupo de Trabajo 3 de la Acción COST EuroMicroPH. Sobre el papel potencial de los ácidos orgánicos carboxílicos naturales como agentes antiinfecciosos: oportunidades y desafíos. *En t. J. Infectar. Dis.* 2024, 140, 119–123. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Pereira, C.; Barros, L.; Carvalho, AM; Ferreira, ICFR Uso de UFLC-PDA para el análisis de ácidos orgánicos en Treinta y cinco Especies de plantas alimenticias y medicinales. *Anal. de comida. Métodos* 2013, 6, 1337–1344. [\[Referencia cruzada\]](#)
15. Raj, K.; Węglarz, Z.; Przybył, JL; Kosakowska, O.; Pawełczak, A.; Gontar, Ł.; Puchta-Jasińska, M.; Bączek, K. Diversidad química de la valeriana común cultivada y silvestre (*Valeriana officinalis* L. s.l) originaria de Polonia. *Moléculas* 2023, 29, 112. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Ricke, Carolina del Sur; Idem, DK; Richardson, KE Ácido fórmico como antimicrobiano para la producción avícola: una revisión. *Frente. Veterinario. Ciencia.* 2020, 7, 563. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Ma, B.; Yuan, Y.; Gao, M.; Li, C.; Ogutu, C.; Li, M.; Ma, F. Determinación de componentes de ácidos orgánicos predominantes en especies de *Malus*: correlación con la domesticación de manzanas. *Metabolitos* 2018, 8, 74. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Li, M.; Su, J.; Yang, H.; Feng, L.; Wang, M.; Xu, G.; Shao, J.; Ma, C. Ácido tartárico de uva: química, función, metabolismo y Regulación. *Horticulturae* 2023, 9, 1173. [\[CrossRef\]](#)
19. Ben Braïek, O.; Smaoui, S. Química, seguridad y desafíos del uso de ácidos orgánicos y sus sales derivadas en la conservación de la carne. *J. Calidad de los alimentos.* 2021, 2021, 6653190. [\[Referencia cruzada\]](#)
20. Coban, HB Ácidos orgánicos como agentes alimentarios antimicrobianos: aplicaciones y producciones microbianas. *Biosistema de bioprocesos. Ing.* 2020, 43, 569–591. [\[Referencia cruzada\]](#)
21. Korbecka-Paczowska, M.; Karpíński, TM Evaluación in vitro de la eficacia antifúngica y antibiopelícula de boca comercial. *Lavados contra Candida albicans. Antibióticos* 2024, 13, 117. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Karpíński, TM; Ozarowski, M.; Seremak-Mrozikiewicz, A.; Wolski, H. Actividad anti-Candida y Antibiofilm de seleccionados Aceites esenciales de Lamiáceas. *Frente. Biosci. (Ed. Landmark)* 2023, 28, 28. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Paczkowska-Walendowska, M.; Rosiak, N.; Plech, T.; Karpíński, TM; Miklaszewski, A.; Witkowska, K.; Jaskólski, M.; Erdem, C.; Cielecka-Piontek, J. Nanofibras electrohiladas cargadas con extracto de caléndula basadas en andamios de PVP/HPβCD y PCL/PVP para aplicaciones de curación de heridas. *Materiales* 2024, 17, 1736. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

24. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la similitud con los fármacos y los medicamentos Amabilidad química de las moléculas pequeñas. *Ciencia. Rep.* 2017, 7, 42717. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Myung, Y.; de Sá, AGC; Ascher, DB Deep-PK: Aprendizaje profundo para la predicción de toxicidad y farmacocinética de moléculas pequeñas. *Ácidos nucleicos Res* 2024, 52, W469–W475. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Banerjee, P.; Kemmler, E.; Dunkel, M.; Preissner, R. ProTox 3.0: un servidor web para la predicción de la toxicidad de sustancias químicas. *Ácidos nucleicos res.* 2024, 52, W513–W520. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Noga, M.; Michalska, A.; Jurowski, K. La predicción de la toxicidad aguda (LD50) para la guerra química basada en organofosforados Agentes (Serie V) que utilizan métodos de toxicología in silico. *Arco. Toxicol.* 2024, 98, 267–275. [\[Referencia cruzada\]](#)
28. Ácido tánico. Disponible en línea: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09372> (consultado el 12 de julio de 2024).
29. Klampfl, CW; Buchberger, W.; Haddad, PR Determinación de ácidos orgánicos en muestras de alimentos mediante electroforesis de zona capilar. *J. Cromatogr. A* 2000, 881, 357–364. [\[Referencia cruzada\]](#)
30. Gurtler, JB; Mai, TL Conservantes|Conservantes tradicionales: ácidos orgánicos. En *Enciclopedia de Microbiología de Alimentos*, 2ª ed.; batería, CA, Tortorello, ML, Eds.; Prensa académica: Oxford, Reino Unido, 2014; págs. 119-130, ISBN 978-0-12-384733-1.
31. Beier, RC; Harvey, RB; Poole, TL; Hume, YO; Crippen, TL; Highfield, LD; Alali, WQ; Andrews, K.; Anderson, RC; Nisbet, DJ Interacciones de ácidos orgánicos con *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina aislado de aguas residuales comunitarias en Texas. *J. Aplica. Microbiol.* 2019, 126, 480–488. [\[Referencia cruzada\]](#)
32. Beier, RC; Byrd, JA; Caldwell, D.; Andrews, K.; Crippen, TL; Anderson, RC; Nisbet, DJ Inhibición e interacciones de *Campylobacter jejuni* de gallineros de pollos de engorde con ácidos orgánicos. *Microorganismos* 2019, 7, 223. [\[CrossRef\]](#)
33. El Baaboua, A.; El Maoudi, M.; Bouyahya, A.; Belmehdi, O.; Kounoun, A.; Zahli, R.; Abrini, J. Evaluación de la actividad antimicrobiana de cuatro ácidos orgánicos utilizados en la alimentación de pollitos para controlar *Salmonella typhimurium*: sugerencia de enmienda en el estándar de búsqueda. En *t. J. Microbiol.* 2018, 2018, 7352593. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Mío, S.; Boopathy, R. Efecto de los ácidos orgánicos sobre el patógeno del camarón, *Vibrio harveyi*. *actual. Microbiol.* 2011, 63, 1–7. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Štempelová, L.; Kubašová, I.; Bujňáková, D.; Karahutová, L.; Gálová, J.; Kužma, E.; Stropfová, V. Actividad antimicrobiana de Ácidos Orgánicos contra las Bacterias de la Piel Canina. *Veterinario. Res. Comunitario.* 2023, 47, 999–1005. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Lués, JFR; Theron, MM Comparación de ácidos orgánicos y derivados de sal como antimicrobianos frente a una selección de aves de corral *Listeria monocytogenes* Cepas in Vitro. *Patógeno transmitido por alimentos. Dis.* 2012, 9, 1126–1129. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Akbas, MI; Cag, S. Uso de ácidos orgánicos para la prevención y eliminación de biopelículas de *Bacillus subtilis* en superficies en contacto con alimentos. *Alimento Ciencia. Tecnología.* En *t.* 2016, 22, 587–597. [\[Referencia cruzada\]](#)
38. Dan, SD; Mihaie, M.; Reget, O.; Oltean, D.; Tabaran, A. Reducción del nivel de contaminación de patógenos en la carne de res mediante métodos de descontaminación con ácidos orgánicos. *Toro. Veterinario de la UASVM. Medicina.* 2017, 74, 212–217. [\[Referencia cruzada\]](#)
39. Castro, VS; da Silva Mutz, Y.; Rosario, CAD; Cunha-Neto, A.; de Souza Figueiredo, EE; Conte-Junior, CA Inactivación de *Salmonella* no tifoidea resistente a múltiples fármacos y STEC de *Escherichia coli* de tipo salvaje utilizando ácidos orgánicos: una alternativa potencial a la industria alimentaria. *Patógenos* 2020, 9, 849. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Dubal, ZB; Paturkar, AM; Waskar, VS; Zendé, RJ; Latha, C.; Rawool, DB; Kadam, MM Efecto de los ácidos orgánicos de calidad alimentaria en *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli* y *S. typhimurium* inoculados en carne de oveja/cabra almacenada a temperatura de refrigeración. *Ciencia de la carne.* 2004, 66, 817–821. [\[Referencia cruzada\]](#)
41. Albuquerque, GN; Costa, RG; Barba, FJ; Gómez, B.; Ribeiro, NL; Beltrão Filho, EM; Sousa, S.; Santos, JG; Lorenzo, J.M. Efecto de los ácidos orgánicos en la calidad de la buchada ovina: de la seguridad alimentaria a la evaluación fisicoquímica, nutricional y sensorial. *J. Proceso de los alimentos. Preservar.* 2019, 43, e13877. [\[Referencia cruzada\]](#)
42. Dias, FS; da Silva Ávila, CL; Schwan, RF Inhibición in situ de *Escherichia coli* aislada de salchicha de cerdo fresca mediante métodos orgánicos Ácidos. *J. Ciencia de los alimentos.* 2011, 76, M605–M610. [\[Referencia cruzada\]](#)
43. Moro, CB; Lemos, JG; Gasperini, AM; Stefanello, A.; García, MV; Copetti, MV Eficacia de los conservantes ácidos débiles en Hongos que deterioran los productos de panadería. En *t. J. Microbiol alimentario.* 2022, 374, 109723. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Zhu, C.; Lei, M.; Andargie, M.; Zeng, J.; Li, J. Actividad antifúngica y mecanismo de acción del ácido tánico contra *Penicillium digitatum*. *Fisiol. Mol. Patol de plantas.* 2019, 107, 46–50. [\[Referencia cruzada\]](#)
45. Maimaitiyming, R.; Yang, Y.; Mulati, A.; Aihaiti, A.; Wang, J. El uso de irradiación ultravioleta para mejorar la eficacia de ácidos que generalmente se reconocen como seguros para desinfectar productos frescos en la etapa lista para el consumo. *Alimentos* 2024, 13, 1723. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Saha, Carolina del Norte; Bhunia, F.; Kaviraj, A. Toxicidad comparativa de tres ácidos orgánicos para organismos de agua dulce y su impacto en Ecosistemas acuáticos. *Tarrear. Ecológico. Evaluación de riesgos.* 2006, 12, 192–202. [\[Referencia cruzada\]](#)
47. Türkoğlu, S. Genotoxicidad de cinco conservantes alimentarios probados en las puntas de las raíces de *Allium cepa* L. *Mutat. Res./Genét. Toxicol. Reinar. Mutageno.* 2007, 626, 4-14. [\[Referencia cruzada\]](#)

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores y contribuyentes individuales y no de MDPI ni de los editores. MDPI y/o los editores renuncian a toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.