

### Potencial efecto pleiotrópico de la Atorvastatina: inhibidor del crecimiento bacteriano, estudio *in vitro* Potential pleiotropic effect of Atorvastatin: bacterial growth inhibitor, *in vitro* study

José Yareta Yareta <sup>1a</sup>, Lucely Aycachi-Centeno <sup>1</sup>, Vasti Hurtado-Pérez <sup>1</sup>, Stefani Laureano-Condori <sup>1</sup>, Alberto Salazar-Granara <sup>2</sup>, Pool Marcos Carbajal <sup>1,2\*</sup>

*1 Universidad Peruana Unión, Escuela Profesional de Medicina Humana, Laboratorio de investigación en Biología Molecular (LIBM), Lima, Perú*

*2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR), Lima, Perú*

Correspondencia. [pmarcosc@usmp.pe](mailto:pmarcosc@usmp.pe)



## RESUMEN

El objetivo del estudio es determinar el efecto inhibitorio de Atorvastatina cálcica sobre el crecimiento bacteriano *in vitro*, el cual serviría para evidenciar un efecto pleiotrópico de este compuesto. Se realizó mediante la técnica de difusión en papel, en las que se enfrentaron a 3 cepas ATCC: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, con 6 repeticiones para cada una. El sistema de ensayo estuvo formado por concentraciones de Atorvastatina cálcica de 250 µg y 500 µg; también se utilizó control positivo: Aztreonam 30 µg, Trimetoprima/sulfametoxazol 25 µg y Cefoxitina 30 µg y control negativo etanol. Los datos fueron procesados en Stata v17. Los resultados mostraron halos de inhibición de 6 mm en las concentraciones de 250 µg y de 500 µg de Atorvastatina para todas las muestras experimentales. *In vitro* Atorvastatina a concentraciones de 250 µg y 500 µg, no presentó efecto inhibitorio frente a las cepas bacterianas estudiadas.

**Palabras clave:** Antibacterianos, Atorvastatina, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, pleiotrópico

## ABSTRACT

The study's objective is to determine the inhibitory effect of Atorvastatin calcium on bacterial growth *in vitro*, which would demonstrate a pleiotropic effect of this compound. It was performed using the paper diffusion technique, in which 3 ATCC strains were tested: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, with 6 replicates for each one. The test system consisted of Atorvastatin calcium concentrations of 250 µg and 500 µg; positive control Aztreonam 30 µg, Trimethoprim/sulfamethoxazole 25 µg and Cefoxitin 30 µg and negative control ethanol were also used. Data were processed in Stata v17. The results showed inhibition halos of 6 mm at 250 µg and 500 µg concentrations of Atorvastatin for all experimental samples. *In vitro* Atorvastatin, at concentrations of 250 µg and 500 µg, showed no inhibitory effect against the bacterial strains studied.

Key words: Antibacterials, Atorvastatin, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, pleiotropic.

## INTRODUCCIÓN

La atorvastatina es un medicamento que forma parte de la familia de las Estatinas y actúa mediante la inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, que es responsable de la síntesis de colesterol en el hígado. Esto conduce a una disminución en los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como a un aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en la sangre.

<sup>1</sup> La atorvastatina ha demostrado tener efectos pleiotropicos, incluyendo propiedades antioxidantes que reducen el estrés oxidativo. También disminuye el crecimiento de los macrófagos, reduce la expresión y secreción de las metaloproteinas de matriz (MMP), tiene un efecto antiinflamatorio, disminuye la expresión de la enzima INOS, reduce la expresión de citosinas proinflamatorias como el FNT- alfa, IL-1beta e IL-6, disminuye la secreción de MCP-1 y reduce la secreción de IL-8. Además, se observa una reducción en la expresión de MCH- II. Estos efectos se pueden atribuir a las propiedades antioxidantes de la atorvastatina. <sup>2,3</sup> El desarrollo y avance de la medicina han mejorado la salud y aumentado la esperanza de vida de los pacientes, se realizan y han realizado múltiples avances tales como vacunas contra diversas enfermedades como la poliomielitis y el COVID 19 y muchas ramas más de la medicina; a pesar de los avances médicos, el desarrollo de nuevos antibióticos no ha seguido el ritmo del aumento de la resistencia a los antimicrobianos, esto ha generado aumento de la resistencia bacteriana en la población <sup>4</sup>. Las bacterias presentadas en este artículo son agentes etiológicos de enfermedades con distintas localizaciones, manifestaciones y/o cursos de infección; *Staphylococcus aureus* es una bacteria gram positiva que afecta la piel y tejidos blandos, causando infecciones con manifestaciones como dermatitis, abscesos, forúnculos, foliculitis, e impétigo, incluso puede causar infecciones graves como endocarditis <sup>5</sup> *Pseudomonas aeruginosa*, es una bacteria gram negativa, principalmente infecta las vías respiratorias y urinarias, además produce infecciones en la sangre, y es la causa más común de infecciones por lesiones de quemaduras, meningoencefalitis y sepsis <sup>6</sup>. *Escherichia coli*, es una bacteria gram negativa que tiene diversos biotipos, causantes de diversas infecciones en el cuerpo humano, siendo la de mayor incidencia las que se adhieren a las células epiteliales intestinales, provocando diarreas y otros problemas gastrointestinales, también puede afectar el tracto urinario así como otros sistemas del cuerpo <sup>7,8</sup>. Estas bacterias son de interés debido a su relación con problemas de resistencia a antibióticos, y se investiga la posibilidad de que la atorvastatina tenga efectos inhibidores sobre ellas como una alternativa al uso masivo de antibióticos. En cuanto a la realidad problemática, hay estudios que dan a conocer supuestos efectos pleiotrópicos de la Atorvastatina al ser parte de la familia de las estatinas, tales como la mejoría de la disfunción endotelial, incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico, efectos antioxidantes y propiedades antiinflamatorias <sup>9,25,26</sup>.

No obstante, es de suma importancia recordar que el uso de antibióticos sobre estas cepas bacterianas se ha incrementado en las últimas décadas, por lo que el efecto pleiotrópico antibacteriano que presenta la Atorvastatina apertura una oportunidad para resolver esta problemática mundial evitando el uso masivo de estos fármacos <sup>9,10,25,26</sup>. En vista de que hay evidencia de estudios que han demostrado que este fármaco presenta potencial para impedir el crecimiento bacteriano de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* <sup>11</sup>, en el presente estudio se busca demostrar que la Atorvastatina a concentraciones de 250 µg y 500 µg presenta efecto inhibitor frente a las cuatro cepas bacterianas mencionadas anteriormente. Finalmente, estos resultados aportan con mayor énfasis no solo al impacto del descubrimiento de los efectos pleiotrópicos antibacterianos de la Atorvastatina, sino también lo que conlleva el uso no controlado de antibióticos en patologías manifestadas por estas cepas bacterianas <sup>12,13</sup>.

## MATERIALES Y METODOS

### Diseño y población del estudio

Estudio experimental *in vitro*. El estándar de referencia fue la Atorvastatina cálcica estándar por 100 mg (MERCK, código de referencia 1044516-100 mg, lote R087X0) proporcionado por el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Universidad de San Martín de Porres (USMP). La fase microbiológica fue realizada en el Laboratorio de Microbiología y Parasitología y en el laboratorio de Investigación en Biología Molecular; de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad Peruana Unión (UPeU). Se utilizaron cepas bacterianas ATCC (American Type Culture Collection, Microbiologics, St. Cloud, Minnesota USA) de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Los discos de difusión antibiótica que se utilizaron como controles positivos (CP) fueron para *Pseudomonas aeruginosa*, Aztreonam 30 µg; para *Escherichia coli*, Trimetoprima/sulfametoxazol 25 µg y para *Staphylococcus aureus*, Cefoxitina 30 µg. Se procedió a impregnar cada papel-disco estéril de 6 mm de diámetro (papel filtro Whatman #4) con 10 µL de cada concentración de 250 µg y 500 µg de Atorvastatina cálcica. El estándar de Atorvastatina se dejó secar el papel-disco para permitir su evaporación.

### Resuspensión del Estándar de Atorvastatina cálcica

Se pesó con precisión 12.5 mg y 25 mg de Atorvastatina (fármaco crudo) y se disolvieron en 0.5 ml de etanol, de esta solución Atorvastatina-etanol se preparó la solución de trabajo a concentraciones de 250µg/mL y 500µg/mL<sup>14</sup>.

### Fase microbiológica (método difusión en disco)

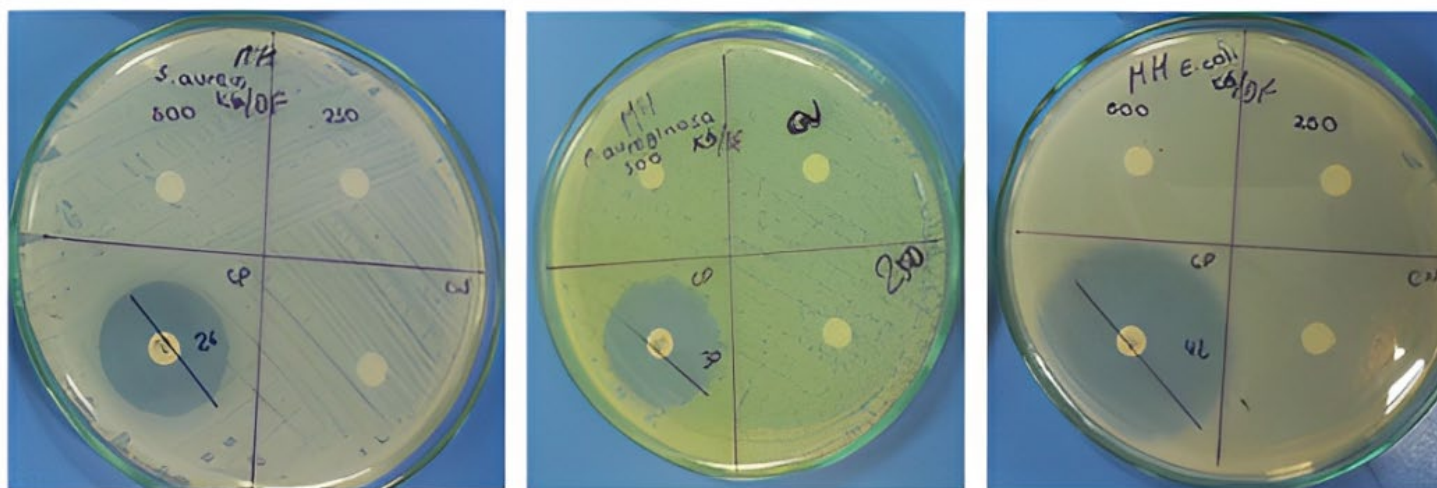
Se constató la viabilidad de cada microorganismo a ensayar. Para la preparación del inóculo se partió de un cultivo de 24 horas en Agar Tripticasa Soya (ATS) para bacterias a 37°C a partir de los cuales, cultivos en crecimiento activo, se seleccionaron de tres a cinco colonias, y se resuspendieron en 3 ml de solución salina estéril (NaCl 0,85%). El resultado de la suspensión se homogeneizó durante 15 segundos y su turbidez se ajustó a 0.5 en la escala Mc Farland ( $1.5 \times 10^8$  ufc/ml). Posteriormente, se utilizó como técnica para determinar actividad antibacteriana de Atorvastatina-etanol, el método de difusión en pocillo de Agar Müeller Hinton<sup>22,26</sup>. Se sembraron en placas de Agar Müeller Hinton con ayuda de un hisopo estéril las cepas de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). En cada placa se colocaron discos impregnados con 10 µl Atorvastatina-etanol (250 µg), en otro disco 10 µl Atorvastatina-etanol (500 µg), y un tercer disco 10 µl de agua destilada esteril (CN) y el antibiótico como control positivo (CP) correspondiente para cada agente bacteriano; se realizaron 6 repeticiones respectivamente. Después, se incubaron a 37°C por 24 horas, y al finalizar el período se midieron los diámetros de las zonas de inhibición formadas alrededor de discos en las placas de las cepas bacterianas en estudio, considerando el manual CLSI 2022 para los controles positivos.

## Análisis estadísticos

Los datos se almacenaron y procesaron para las gráficas en Microsoft Excel 2016. Los resultados están presentados en un gráfico de barras teniendo en cuenta los valores absolutos. Además, se tabuló las medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos, y se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar diferencias en la variable numérica entre los distintos fármacos y las cepas bacterianas, para las dos concentraciones del inóculo de atorvastatina-etanol.

## RESULTADOS

En el presente estudio se empleó como parámetro de medición el diámetro del halo de inhibición (mm) con la finalidad de evaluar la actividad antibacteriana del medicamento Atorvastatina. Las cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) fueron expuestas a 2 concentraciones del estándar de Atorvastatina. Se determinó que la zona de inhibición fue de 6 mm para todas cepas bacterianas frente a la Atorvastatina, asimismo, en el control negativo (CN) también se halló un halo de 6 mm. Sin embargo, en los controles positivos (CP) hubo un halo de inhibición  $\geq 26$  mm en cada unidad de estudio (Figura 1) y en las 6 repeticiones de cada una de ellas (Figura 2). Adicional a esto, mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis, se identificó que la mediana por parte de los discos antibióticos (control positivo) fue significativamente mayor a lo logrado por las dos concentraciones del inóculo de atorvastatina-etanol ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1). Esto indicaría que el fármaco Atorvastatina a concentraciones de 250  $\mu\text{g}$  y 500  $\mu\text{g}$ , no presenta actividad antibacteriana contra ninguna de las cepas ATCC incluidas en el estudio.



A

B

C

Figura 1. Resultados de la inhibición en el crecimiento bacteriano frente a las cepas ATCC de *Staphylococcus Aureus* (A), *Pseudomonas aeruginosa* (B), *Escherichia coli* (C).

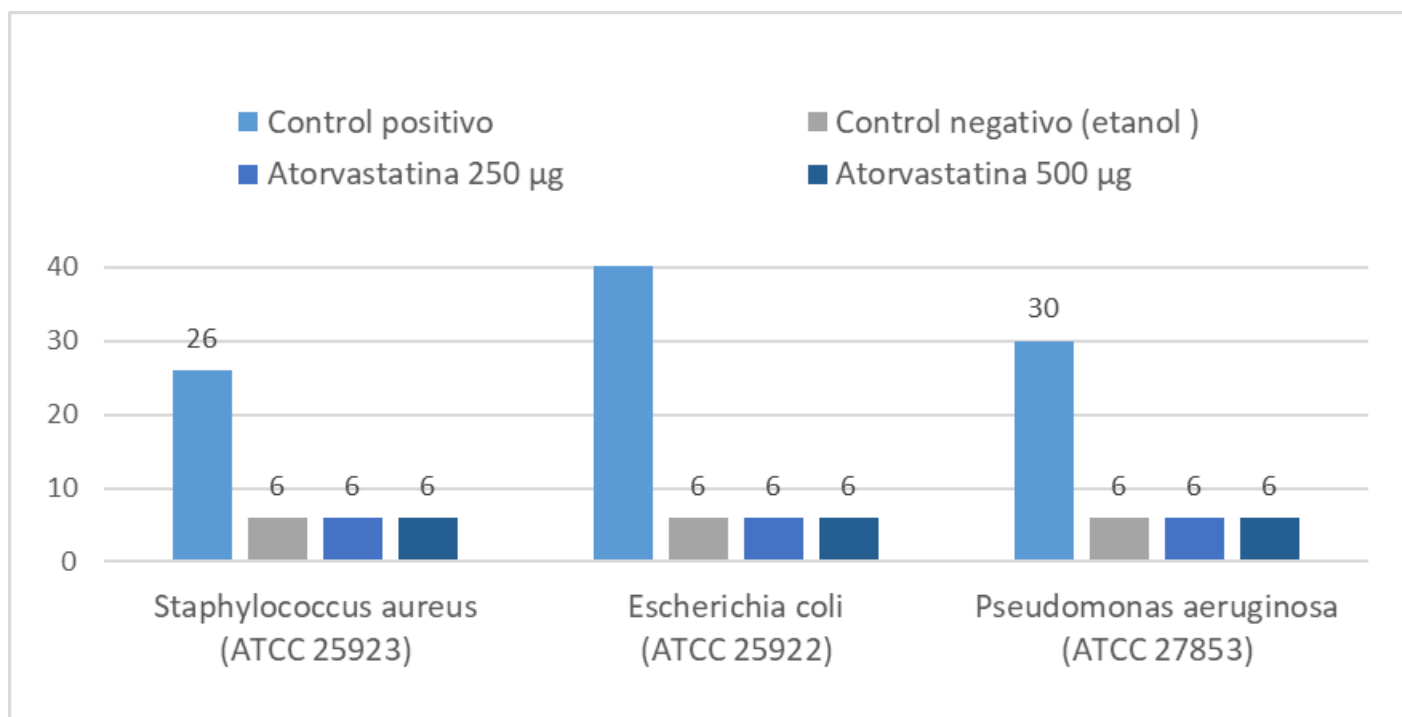


Figura 2. Actividad antibacteriana del estándar de Atorvastatina frente a las cepas ATCC del estudio.

	Agua N=6	Atorvastatina 250mg N=6	Atorvastatina 500mg N=6	Control N=6	p*
<i>S. aureus</i>	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.00]	26.0 [19.6;20.4]	<0.001
<i>E. coli</i>	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.00]	42.0 [25.6;26.0]	<0.001
<i>P. aeruginosa</i>	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.00]	30.0 [20.0;20.0]	<0.001

\*Calculado con la prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 1. Variable numérica alcanzada según inóculo y cepa bacteriana ATCC

Atorvastatina	En este estudio		Ajith <i>et al.</i>			Haeri <i>et al.</i>
	250 µg	500 µg	100 µg	500 µg	1000 µg	1000 µg
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 mm.	6 mm.	-	-	-	6 mm.
<i>Escherichia coli</i>	6 mm.	6 mm.	6 mm	13.75 ± 0.49 mm.	15.70 ± 0.95 mm.	17 mm.
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 mm.	6 mm.	6 mm	12.50 ± 0.50 mm.	14.50 ± 0.49 mm.	16 mm.
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	15 mm.
<i>Bacillus subtilis</i>	-	-	6 mm	13.70 ± 0.49 mm.	14.50 ± 0.57 mm.	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	-	6 mm	14.75 ± 0.49 mm.	15.25 ± 0.49 mm.	-

Tabla 2. Actividad antibacteriana del estándar de Atorvastatina frente a diversas cepas bacterianas en condiciones distintas reportadas en este trabajo.

## DISCUSIÓN

Se analizaron cuatro cepas bacterianas ATCC para determinar el potencial inhibitorio del estándar de Atorvastatina frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. De acuerdo con los resultados del estudio, el estándar de Atorvastatina no presentó efecto antibacteriano a concentraciones de 250 µg y 500 µg; no obstante, diversos autores mencionan que las concentraciones del inóculo de este fármaco deberían ser mayores a 500 µg<sup>14,15</sup>. En relación al segundo hallazgo, se identificó que la dilución de Atorvastatina en etanol aminoró su eficacia en el presente estudio dando como resultado un halo de inhibición de 6 mm en las cepas bacterianas. Sin embargo, Welsh *et al.*<sup>15</sup>, Bergman *et al.*<sup>16</sup> y Masadeh *et al.*<sup>17</sup> sugieren que el uso de metanol para la dilución de este fármaco sea una opción más viable ya que este presenta menos impacto en el crecimiento bacteriano que el etanol. Con respecto al tercer hallazgo, diversos estudios mencionan que no se conoce de forma precisa el mecanismo por el cual la Atorvastatina inhibe el crecimiento bacteriano; sin embargo, se sugiere la presencia de la vía del mevalonato<sup>18,19,20,21</sup>.

Las limitaciones presentes en este estudio están en relación a la resuspensión del estándar de Atorvastatina, en el cual se toma en cuenta la elección del disolvente como elemento esencial y diferenciador. Además, consideramos a partir de los resultados que una mayor variedad de cepas bacterianas no ATCC y concentración del inóculo de Atorvastatina podría marcar un resultado diferente en el cual se observe el efecto inhibitorio de este medicamento según Welsh *et al.*<sup>15</sup>, Ajith *et al.*<sup>22</sup> y Haeri *et al.*<sup>23</sup> (Tabla 2).

Las fortalezas claves de esta investigación se fundamentan en que actualmente hay escasos estudios que prueben el efecto pleiotrópico antibacteriano de la Atorvastatina frente a cepas bacterianas específicas de interés mundial<sup>27,28</sup>. Además, si bien es cierto que existen estudios que han sido publicados de diferentes partes del mundo con respecto al tópico de que este medicamento actúa como potencial inhibidor antibacteriano, ninguno proviene de Perú. Esto denota que el presente trabajo apertura la realización de estudios locales en el área de ciencias microbiológicas y farmacológicas permitiendo la observación de la condición actual de nuestra población frente a estas cepas bacterianas<sup>29</sup>.

## CONCLUSIONES

El estudio contribuye significativamente a la investigación sobre el potencial antibacteriano de la atorvastatina contra cepas bacterianas de preocupación mundial. Aunque las concentraciones de 250 microgramos y 500 microgramos de Atorvastatina-etanol *in vitro* no exhibieron efecto inhibitorio frente a las cepas ATCC de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, el trabajo se suma a la escasa literatura existente sobre las propiedades antibacterianas de este fármaco. Además, proporciona valiosa información para investigaciones futuras sobre las posibles aplicaciones terapéuticas de la atorvastatina. Se sugiere que estos estudios futuros consideren una muestra más diversa de cepas bacterianas y exploren variaciones en la concentración del inóculo de Atorvastatina, así como el uso de otros solventes, para ampliar nuestra comprensión de su potencial antimicrobiano.

**Contribuciones de autores:** Todos los autores contribuyeron por igual a la concepción y el diseño del estudio, la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos, así como a la redacción del manuscrito y su revisión crítica para aportar un importante contenido intelectual. Todos los autores aprueban la versión final a ser publicada y se comprometen a ser responsables de todos los aspectos del trabajo asegurando que las preguntas

relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sean debidamente investigadas y resueltas apropiadamente

**Financiamiento:** Este estudio fue financiado por la Escuela de Medicina de la Universidad Peruana Unión, lo que ha sido esencial para llevar a cabo la investigación.

**Conflicto de Intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2001;61(12):1835-81. doi: [10.2165/00003495-200161120-00012](https://doi.org/10.2165/00003495-200161120-00012). PMID: [11693468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11693468/).
2. Martínez-González J, Badimon L. Efecto temprano de las estatinas después de un infarto de miocardio. ¿Se debe a los efectos pleiotrópicos? *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 [citado el 17 de noviembre de 2023];126(9):334–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-efecto-temprano-estatinas-despues-un-13085733>
3. Ramos-Esquivel A, León-Céspedes C. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *Acta méd costarric* [Internet]. 2007 [citado el 17 de noviembre de 2023];49(4):182–9. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022007000400003](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022007000400003)
4. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Medicina Intensiva* [Internet]. 2022;46(7):392–402. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569122000341>
5. Correoso-Salazar S, Bello-Fernández ZL, Pacheco-Pérez Y, Cozme-Rojas Y. Resistencia antimicrobiana en infecciones urinarias en pacientes de edad pediátrica. *Rev electrón “Dr. Zoilo E, Mar Vidaurreta”* [Internet]. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2023];47(3):3077. Disponible en: <https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3077>
6. Miranda J, Pinto J, Faustino M, Sánchez-Jacinto B, Ramirez F. Resistencia antimicrobiana de uropatógenos en adultos mayores de una clínica privada de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2019 [citado el 17 de noviembre de 2023];36(1):87. Disponible en: <https://www.scielo.org/articulo/rpmesp/2019.v36n1/87-92/es/>
7. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero M del R, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac Med Mex* [Internet]. 2020 [citado el 21 de marzo de 2023];156(2). Disponible en: [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_esp.php?id=405](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=405)
8. Lisowska-Łysiak K, Lauterbach R, Międzobrodzki J, Kosecka-Strojek M. Epidemiology and pathogenesis of staphylococcus bloodstream infections in humans: A review. *Polish J Microbiol*. 2021;70(1):13–23. <https://doi.org/10.33073/pjm-2021-005>
9. Mielko KA, Jabłoński SJ, Milczewska J, Sands D, Łukaszewicz M, Młynarz P. Metabolomic studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2019;35(11):1–11. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2739-1>
10. Deborah Chen H, Frankel G. Enteropathogenic *Escherichia coli*: Unravelling pathogenesis. *FEMS Microbiol Rev*. 2005;29(1):83–98. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.07.002>
11. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella*

- pneumoniae. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8(JAN):1–15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
12. B. Stockins. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *rev Chil cardiol.* 2009;28(45):198–201. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602009000200008>
  13. Seifert R, Schirmer B. Problems associated with the use of the term "antibiotics." Vol. 394, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2021. p. 2153–66. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02144-9>
  14. Hennessy E, Adams C, Reen FJ, O'Gara F. Is There Potential for Repurposing Statins as Novel Antimicrobials? *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Sep 1 ;60(9):5111–21. <https://doi.org/10.1128/AAC.00192-16>
  15. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(March):1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
  16. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules.* 2020;25. <https://doi.org/10.3390/molecules25122888>
  17. Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD. Statins: antimicrobial resistance breakers or makers? *PeerJ.* 2017;5(10).<https://peerj.com/articles/3952/>
  18. Welsh A-M, Kruger P, Faoagali J. Antimicrobial action of Atorvastatin and rosuvastatin. *Pathology.* 2009;41(7):689–91. <https://doi.org/10.3109/00313020903305860>
  19. Bergman P, Linde C, Pütsep K, Pohanka A, Normark S, Henriques-Normark B, et al. Studies on the antibacterial effects of statins - in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2011;6(8):1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024394>
  20. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: A comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:1–5.<https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-13>
  21. Balibar CJ, Shen X, Tao J. The mevalonate pathway of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2009;191(3):851–61.<https://doi.org/10.1128/jb.01357-08>
  22. Cullen L, Weiser R, Olszak T, Maldonado RF, Moreira AS, Slachmuylders L, et al. Phenotypic characterization of an international *pseudomonas aeruginosa* reference panel: Strains of cystic fibrosis (cf) origin show less in vivo virulence than non-cf strains. *Microbiol (United Kingdom).* 2015;161(10):1961–77. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000155>
  23. Kobayashi T, Ikeda M, Okada Y, Higurashi Y, Okugawa S, Moriya K. Clinical and Microbiological Characteristics of Recurrent *Escherichia coli* Bacteremia. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):1–10.<https://doi.org/10.1128/Spectrum.01399-21>
  24. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17):1–17 <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>
  25. Ajith TA, Divya KR. Anin Vitro. Comparative Study on the Antioxidant Activity and Determination of Antibacterial Potential of Atorvastatin and Simvastatin. *Pharmaceutical Biology.* 2007;45(9):683–7. <https://doi.org/10.1080/13880200701574992>
  26. Haeri MR, White K, Qharebeglou M, Ansar MM. Cholesterol suppresses antimicrobial effect of statins. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2015;18(12):1253–6 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744367/>

27. Ichgcp.net.[cited2023Mar21].Availablefrom:<https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT00163202>
28. Mennickent S, Departamento De Farmacia C, Bravo M, Calvo C, Avello M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas [Internet]. Scielo.cl. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v136n6/art14.pdf>
29. Shrestha B, Nath DK, Maharjan A, Poudel A, Pradhan RN, Aryal S. Isolation and characterization of potential antibiotic-producing Actinomycetes from water and soil sediments of different regions of Nepal. Int J Microbiol [Internet]. 2021 [citado el 3 de mayo de 2023]; 2021:5586165. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2021/5586165/>

---

**Recibido:** 2 de abril de 2024/ **Aceptado:** 20 de mayo de 2024 / **Publicado:**15 de junio de 2024

**Citación:** Yareta Yareta J, Aycachi-Centeno L, Hurtado-Pérez V , Laureano-Condori S , Salazar-Granara A· Carbajal P M. Potencial efecto pleiotrópico de la Atorvastatina: inhibidor del crecimiento bacteriano, estudio in vitro. Bionatura journal 2024; 1 (2) 5. <http://dx.doi.org/10.70099/BJ/2024.01.02.5>

### **Información adicional**

**ISSN 3020-7886**

La correspondencia debe dirigirse a [pmarcosc@usmp.pe](mailto:pmarcosc@usmp.pe)

**Información sobre la revisión por pares.** Bionatura Journal agradece a los revisores anónimos su contribución a la revisión por pares de este trabajo utilizando <https://reviewerlocator.webofscience.com/>.

Todos los artículos publicados por Bionatura Journal son de acceso libre y permanente en línea inmediatamente después de su publicación, sin gastos de suscripción ni barreras de registro.

**Nota del editor:** Bionatura Journal se mantiene neutral en cuanto a reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y afiliaciones institucionales.

**Copyright:** © 2024 por los autores. Presentados para su posible publicación en acceso abierto bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).