UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
"Dr.Alfredo Nicolás Usubillaga Del Hierro"

COMPOSICIÓN QUÍMICA Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE LA ESPECIE *Carica papaya* L. (Caricaceae)

www.bdigital.ula.ve

Autora:
Kittyjean Uzcátegui
C.I.: 20.200.815
Tutora:
Prof.: Diolimar Buitrago

Mérida, noviembre de 2022

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

AGRADECIMIENTO

Primeramente darle gracias a Dios por ser tan bondadoso y permitirme llegar hasta este momento, por guiarme y regalarme fuerza de voluntad aún cuando desistí muchas veces.

A mis padres por ser pilares fundamentales en mi vida y enseñarme que la lucha y constancia siempre vence.

A mi tutora Prof. Diolimar Buitrago por su dedicación y paciencia durante el desarrollo de esta investigación.

Al Instituto de Investigaciones “Dr. Alfredo Nicolás Usubillaga del Hierro” en especial a Prof. Ysbelia Obregón, la Dra. Rosa Aparicio, profesora Yndra Cordero y al Sr. Emilio Salazar por su gran colaboración.

A mis compañeros que me deja la vida universitaria, por compartir conocimientos y experiencias únicas que siempre recordaré.

A la **Ilustre Universidad de Los Andes** y a cada uno de los profesores, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de mi preparación profesional.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico primeramente a mis padres, por ser los pilares fundamentales de mi familia, gracias por su trabajo y sacrificio en todos estos años.

A mi hijo Jailer Gabriel mi motivo más grande por llegar a iluminar mi camino y por el cual he sacado fuerzas para cumplir mis metas.

A mi compañero de vida Jailer Orozco gracias por siempre estar, por apoyarme, por esas palabras de aliento y de empuje para poder avanzar.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

ÍNDICE DE CONTENIDO

pág.

INDICE DE TABLAS..…….. viii

INDICE DE FIGURAS……... ix

INDICE DE ESQUEMA…….. x

RESUMEN…… xi

INTRODUCCIÓN……. 1

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA……. 3

Planteamiento del Problema……. 3

Justificación de la Investigación……. 5

Objetivos de la Investigación…… 6

Objetivo General…….. 6

Objetivos Específicos…… 6

Alcances y Limitaciones de la Investigación…… 7

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO…… 8

Trabajos Previos…….. 8

Antecedentes Históricos…… 10

Bases Teóricas…….. 13

Familia Caricaceae……. 13

Aspectos Botánicos…… 13

Distribución Geográfica…….. 13

Clasificación taxonómica……... 14

Composición Química…… 14

Género *Carica*…….. 14

Aspectos botánicos…… 14

Distribución geográfica……... 15

Clasificación taxonómica……... 15

Especie *Carica papaya* L…….. 15

Aspectos Botánicos……... 15

Distribución Geográfica…… 16

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

ÍNDICE DE CONTENIDO

(continuación)

Clasificación taxonómica…….. 17
Composición Química…… 18
Usos etnobotánicos…… 20
Productos Naturales…….. 21
Extractos vegetales…… 22
Método de Extracción…… 23
Tamizaje Fitoquímico……. 24
Ensayo de Dragendorf, Wagner y Mayer……... 27
Ensayo de Shinoda…… 27
Prueba de Liebermann-Burchard…… 27
Ensayo de Cloruro férrico…….. 28
Ensayo de Baljet…….. 28
Ensayo de Quinonas…….. 28
Ensayo de la Espuma…… 29
Prueba de la Gelatina ……... 29
Bacterias……. 29
Staphylococcus aureus…….. 29
Enterococcus faecalis…… 30
Klebsiella pneumoniae……... 31
Pseudomonas aeruginosa…… 31
Escherichia coli……... 32
Mecanismo de Resistencia…….. 32
Actividad Antibacteriana…… 33
DefiniciónOperacional de Términos…… 34
Operacionalización de las Variables……. 36
Hipótesis…… 38
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO…… 39
Tipo de Investigación…….. 39

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

ÍNDICE DE CONTENIDO

(continuación)

Diseño de la Investigación…… 39

Población y Muestra…… 40

Sistema de Variables…….. 40

Instrumentos de Recolección de Datos…… 41

Procedimientos de la Investigación…… 41

Tamizaje Fitoquímico…… 44

Actividad Antibacteriana…… 46

Diseño de Análisis……... 48

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓNES……... 49

Resultados…… 49

Discusiones…… 56

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES…….. 58

Conclusiones…….. 58

Recomendaciones…… 59

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRAFÍCAS…… 60

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

ÍNDICE DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Compuestos químicos presentes en las semillas de la especie *Carica papaya* L…….. 19
Tabla 2. Compuestos químicos presentes en las hojas de la especie *Carica papaya* L…… 20
Tabla 3. Clasificación de los grupos de metabolitos secundarios… 22
Tabla 4.Metabolitos secundarios de algunas plantas…… 25
Tabla 5. Operacionalización de la variable dependiente…….. 36
Tabla 6. Operacionalización de la variable independiente…… 37
Tabla 7. Porcentaje de rendimiento……. 48
Tabla 8. Tamizaje fitoquímico…… 50
Tabla 9. Pruebas químicas…… 51
Tabla 10. Actividad antibacteriana…… 55

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

ÍNDICE DE FIGURAS

pág.

Figura 1. Estructura química de la carpaína…….. 18
Figura 2. Estructura química del Flavonoide…….. 34
Figura3. Planta *Carica papaya*…….. 41
Figura 4. Semillas de la especie *Carica papaya*…… 42
Figura 5. Hojas de la especie *Carica papaya*…….. 42
Figura 6. Trituración del material vegetal……. 43
Figura 7. Maceración en metanol…….. 43
Figura 8. Obtención de los extractos en el rotavapor…… 43
Figura 9. Halos de inhibición de las bacterias *P. aeruginosa, E. coli* y *K. pneumoniae*……... 54

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

ÍNDICE DE ESQUEMA

pág

Esquema 1. Procedimiento para determinar Actividad antibacteriana de los extractos de *C. papaya*…… 47

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
"Dr.Alfredo Nicolás Usubillaga Del Hierro"
LINEA DE INVESTIGACION: PRODUCTOS NATURALES

COMPOSICIÓN QUÍMICA Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE LA ESPECIE *Carica papaya* L. (Caricaceae)

Trabajo de grado II

Autora:
Kittyjean Uzcategui
C.I.: 20.200.815
Tutor:
Prof. Diolimar Buitrago

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar la composición química y la actividad antibacteriana frente a diversas cepas Gram positivas y Gram negativas, en los extractos de hojas y semillas de la especie *Carica papaya* perteneciente a la familia Caricaceae. El material vegetal se recolectó en la comunidad de los Guáimaros, Municipio Campo Elías, Ejido, Mérida-Venezuela. Los extractos fueron obtenidos por medio del proceso de maceración de las hojas y semillas, con el disolvente orgánico metanol. Posteriormente, su composición química fue analizada cualitativamente mediante el tamizaje fitoquímico, logrando la identificación de compuestos como alcaloides, esteroles, compuestos fenólicos, quinonas y lactonas en los extractos de la semilla y en las hojas alcaloides, esteroles y compuestos fenólicos. En la actividad antibacteriana se logró cuantificar la sensibilidad a través de la técnica difusión en agar (Kirby - Bauer) con la medición de los halos de inhibición obtenidos por los extractos de hojas en las siguientes cepas: *P. aeruginosa* (7mm), *K. pneumoniae (7mm*) y *E. coli* (7mm), mientras que en los extractos de las semillas se detectó actividad frente a *P. aeruginosa (7mm*) y *E. coli* (7mm), ambos extractos en una concentración de 10.000 ppm. En conclusión, la actividad observada es debida a la presencia de los diferentes compuestos químicos que contienen tanto las hojas como las semillas de la especie *C. papaya*.

Palabras clave: Composición química, actividad antibacteriana, tamizaje fitoquímico.

www.bdigital.ula.ve
Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

INTRODUCCIÓN

Los metabolitos secundarios que se extraen del material vegetal se han venido utilizando como parte de la medicina alternativa, debido a que existe una gran variedad de plantas consideradas como fuentes importantes de compuestos naturales que presentan actividad de tipo antimicrobiana y antioxidante que pueden contribuir en el bienestar de los individuos (Marcano y Hasegawa, 2002).

En tal sentido, la actividad antibacteriana presente en las plantas es considerada como un recurso fundamental en la elaboración de medicamentos de origen natural, debido a la fuente invaluable de compuestos bioactivos o metabolitos secundarios. Además, son varios los procesos que se tienen que desarrollar para demostrar la capacidad antimicrobiana de una especie. Por lo general, se deben realizar ensayos de sensibilidad que evalúen la capacidad inhibitoria de los extractos de plantas, como el establecido para los antibióticos que únicamente se basan en la determinación de la resistencia o susceptibilidad de las bacterias (Sánchez, Castillo y García, 2016).

www.bdigital.ula.ve

La especie *Carica papaya* L. pertenece a la familia Caricaceae, es una planta tropical que se encuentra distribuida por gran parte de América, a la cual se le han atribuido una gran cantidad de beneficios que impactan positivamente a la salud. No solo se describe el fruto de la papaya como fuente de vitaminas y de enzimas proteolíticas que favorecen el sistema gastrointestinal sino también se han descrito propiedades antioxidantes, antivirales, antifúngicas y antibacterianas que presentan sus hojas y semillas (Nwofia, Ojimelukwe y Eji, 2012).

Durante los últimos años, se han publicado diversos estudios sobre las propiedades presentes en la especie *Carica papaya* L. en los que se detallan la presencia de compuestos químicos como alcaloides,

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

flavonoides, taninos y saponinas, muy estudiados en la industria farmacéutica para la elaboración de productos no sintéticos que buscan reemplazar las terapias convencionales. Hoy en día está comprobado las propiedades medicinales de carácter antibacteriano, anticancerígeno, antiparasitario e insecticida que esta especie posee (Ashish y cols., 2021).

Éste proyecto de investigación se encuentra distribuido de la siguiente manera: El Capítulo I, denominado El Problema, está formado por los siguientes subtítulos: Planteamiento del Problema, Justificación de la Investigación, Objetivos de la Investigación, Alcances y Limitaciones del proyecto a llevar a cabo. El Capítulo II, llamado Marco Teórico, donde se describen los Trabajos Previos, Antecedentes Históricos, Bases Teóricas, Definición de Términos, Operacionalización de las Variables e Hipótesis. El Capítulo III, titulado Marco Metodológico, consta de los siguientes subtítulos: Tipo de Investigación, Diseño de Investigación, Población y Muestra, Sistema de Variables, Procedimientos de la Investigación y Diseño de Análisis. El capítulo IV denominado Resultados y Discusiones y finalmente el capítulo V llamado Conclusiones y Recomendaciones.

www.bdigital.ula.ve

El objetivo de esta investigación fue, determinar la composición química y la actividad antibacteriana de *Carica papaya* L. frente a diferentes cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

Existen gran variedad de estudios, que revelan la actividad antioxidante y antimicrobiana que presenta la especie *Carica papaya*, debido a la presencia de metabolitos secundarios que son utilizados como fuentes potenciales de nuevos compuestos antimicrobianos, especialmente contra patógenos de origen bacteriano. Estos compuestos bioactivos se estudian con la finalidad de producir nuevos agentes antibióticos de origen natural con propiedades terapéuticas eficaces (Kumar y cols., 2020).

www.bdigital.ula.ve

Actualmente, la resistencia bacteriana a los antibióticos representa un grave problema de salud pública a nivel mundial, debido a que aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad. En tal sentido, una de las consecuencias que conlleva a esta situación es la rápida respuesta evasiva de los microorganismos frente a los antimicrobianos. Por lo tanto, es necesario la creación de nuevas opciones terapéuticas de origen natural que sean implementada para reducir la capacidad de las bacterias que desarrollan mecanismos de resistencia (Salazar y cols., 2011).

Debido a esta problemática regional, nacional y mundial, se ha puesto especial atención a compuestos biológicamente activos extraídos de diversas especies de plantas tradicionales empleadas en la medicina herbal como una posible alternativa para el manejo de problemas

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

infecciosos. Asimismo, existen diversas plantas que sintetizan metabolitos secundarios antimicrobianos como parte de su crecimiento y desarrollo normal, manteniéndolos a menudo en los tejidos que necesitan protección contra el ataque microbiano (Gupta y cols., 2004).

Es por esta razón que la emergencia de la resistencia bacteriana ha generado nuevo interés en la búsqueda de medicamentos con poder antibacteriano, prueba de ello es el aumento en los últimos años del número de publicaciones, relacionando las propiedades naturales y la actividad antimicrobiana, basando las investigaciones en los compuestos naturales como fuentes de moléculas bioactivas (Ramírez y Marín, 2009).

Es importante señalar que el uso de extractos de *Carica papaya* L. para el tratamiento de enfermedades a nivel hospitalario no es muy común; pero es una alternativa muy favorable debido a que las bacterias no han desarrollado mecanismos de resistencia frente a los compuestos no sintéticos, es por esto que se propone que los extractos pudieran ser una opción viable para el tratamiento de estas afecciones (Ogidi y cols., 2022).

www.bdigital.ula.ve

Expuesto lo anterior y con respecto a la situación de la investigación se formula la siguiente interrogante:

¿Cuál es la relación entre la composición química y la actividad antibacteriana de los extractos obtenidos de *Carica papaya* L. ante diferentes cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Justificación de la Investigación

En los últimos años se ha incrementado el número de enfermedades infecciosas que afectan la salud de los seres humanos, lo que ha causado el consumo irracional de antibióticos que potencian el desarrollo de mecanismos resistencia por parte de los microorganismos patógenos. Cabe considerar, que son innumerables los estudios que se han realizado en cuanto a la resistencia bacteriana, los cuales proyectan resultados alarmantes en diferentes países del mundo. Es por ello, que muchos centros de investigaciones han optado por profundar, analizar y estudiar las plantas y sus posibles ventajas o beneficios para la ciencia médica y farmacéutica actual (Alos, 2014).

Por consiguiente, la familia Caricaceae ha sido poco investigada dentro del área de la medicina a pesar de los diferentes reportes que se le da dentro de la medicina tradicional; las investigaciones reportadas pertenecen a *Carica papaya* debido a que su distribución es amplia, dejando de lado las diferentes especies que esta familia abarca. Cabe considerar que esta planta presenta en los extractos de sus hojas, cortezas y semillas gran cantidad de metabolitos naturales con propiedades antitumorales que pueden emplearse para el desarrollo de la lucha contra el cáncer (Kumar y cols., 2020).

www.bdigital.ula.ve

Del mismo modo, es necesaria la búsqueda de nuevos antimicrobianos de origen natural que sean implementados con la finalidad de contribuir en el bienestar de la población; es importante destacar que la presente investigación contempla información sobre el perfil fitoquímico de los extractos de las hojas y semillas de *Carica papaya* L.obtenidos en el Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, perteneciente a la Universidad de Los Andes (ULA) para el cual se utilizó una metodología analítica que demostró la actividad antibacteriana de esta planta desde el punto de vista científico.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Determinar la composición química y la actividad antibacteriana de los extractos de la especie *Carica papaya* L. frente a diferentes cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Objetivos Específicos

- Obtener los extractos metanólicos de las hojas y semillas de la *Carica papaya* L.a través del proceso de maceración.

- Demostrar cualitativamente la composición química de los extractos (hojas y semillas) de *Carica papaya* L.

- Evaluar la actividad antibacteriana de los extractos (hojas y semillas) de *Carica papaya* L utilizando el método de difusión de agar (Kirby–Bauer).

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances

El alcance de una investigación establece el compromiso de un investigador porque indica los resultados que generará con su proyecto. Sin embargo, en la práctica es muy común ver proyectos de investigación que incluyan varios alcances, ya que durante el desarrollo de la investigación se dan hallazgos que pueden dar un giro a la investigación, replanteando el problema inicial si es necesario. Lo importante, no es definir el alcance, ni seguir el método adecuado para este, sino ser lo suficientemente flexible como para poder adaptarse a cualquier situación y obtener al final un resultado que pueda ser de utilidad para el mundo y la comunidad científica (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

Por tanto, el alcance de la presente investigación es presentar información relacionada con la determinación de la composición química y la actividad antibacteriana obtenida de la especie *Carica papaya* L. en sus hojas y semillas, frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas. De esta manera, proporcionar nuevos datos de posibles fuentes de principios activos para la industria farmacéutica que podrían ser utilizados para la elaboración de nuevos antibióticos y la erradicación de enfermedades causadas por microorganismos.

www.bdigital.ula.ve

Limitaciones

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación se presentaron limitaciones relacionadas con los aspectos técnicos. Estas estuvieron relacionadas con las fallas en cuanto a la disponibilidad del servicio de gas que afectaron la realización de la actividad antibacteriana a tiempo. Además, de los problemas presentados en la infraestructura del Instituto de Investigación, postergando así el análisis de los compuestos químicos.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

Ogidi y cols (2022) realizaron una investigación titulada: "Investigation of bioactive compounds and antimicrobial sensitivity of papaya (*Carica papaya*) leave extracts against morbid microorganisms", que trata sobre compuestos bioactivos y sensibilidad antimicrobiana de extractos de hoja de papaya (*Carica papaya*) contra microorganismos mórbidos. El objetivo principal de este estudio fue evaluar los compuestos bioactivos y la sensibilidad antimicrobiana de los extractos usando como solvente el metanol en hojas de *Carica papaya* contra los microorganismos mórbidos. En cuanto a los resultados del examen fitoquímico cualitativo, realizado en las hojas de *C. papaya* se encontró la presencia de glucósidos, taninos, flavonoides, esteroides, saponinas y terpenoides; además se obtuvo que la sensibilidad antimicrobiana en una concentración de 20 µl/mL del extracto metanólico fue mayor frente a *Staphylococcus* sp. (11,4±0,3 mm), con respecto a *Vibrio* sp. (10,3±0,2 mm), *Escherichia coli* (9,7±0,3 mm), *Shigella* sp. (9,1±0,3 mm) y *Penicillium* sp. (8,3±0,4 mm). En conclusión, las hojas de *C. papaya* podrían ser una fuente importante de medicamentos para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas.

www.bdigital.ula.ve

De igual manera, en el estudio realizado por Ashish y cols (2021) titulada: "Morphology, phytochemistry and pharmacologica laspects of *Carica papaya*, and review", detalla información sobre morfología, fitoquímica y aspectos farmacológicos de *Carica papaya,* en este estudio se obtuvo la presencia de licopeno, carotenoides, alcaloides, monoterpenoides, flavonoides, minerales y vitaminas, que contribuyen a la nutrición del cuerpo y al fortalecimiento del sistema inmune. Por tanto,

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

se le atribuyen propiedades medicinales muy importantes de carácter antibacteriano, anticancerígeno, insecticida y cicatrizante de heridas. La presente investigación se fundamenta en resultados de diferentes autores, que realizaron estudios relacionados con el tema a desarrollar.

Por otro lado, Nabil y Hajj (2021) realizaron una investigación titulada: "*In vitro* evaluation of antimicrobial and antioxidant activity of *Carica papaya L*. sedes grown in the republic of Yemen", sobre la actividad antioxidante y antibacteriana de las semillas de *Carica papaya*. Este estudio tuvo como objetivo investigar las actividades fitoquímicas, antimicrobianas y antioxidantes del extracto de semilla de *Carica papaya* L. recolectados en la ciudad de Hudaydah del Oeste de Yemen, en la Costa del Mar Rojo, el extracto de semilla se extrajo con diferentes solventes como etanol, metanol, y cloroformo. El método de difusión por disco se empleó para evaluar la actividad antibacteriana del extracto de semillas contra seis bacterias en una concentración de. En relación a los resultados del análisis fitoquímico se reveló la presencia de flavonoides, terpenoides, saponinas, alcaloides, esteroides, quinonas, antocianinas, taninos y fenoles. En cuanto a los resultados de la actividad antibacteriana en el extracto de metanol a una concentración de 100 µl/mL, revelaron la mayor actividad contra *S. aureus* ATCC (6538) con un halo de inhibición de (20.0 + 2.68) mientras que los extractos con etanol y cloroformo mostraron una actividad antibacteriana moderada contra todas las bacterias estudiadas. En conclusión, se demuestra la eficacia de *Carica papaya* como planta medicinal y fuente para el desarrollo de nuevos fármacos, como los fitomedicamentos.

www.bdigital.ula.ve

Cyuzuzo, Nsanzimana y Heny (2020), realizaron una investigación sobre la detección fitoquímica y actividad antifúngica de extractos metanólicos y acuosos de hojas de *Carica papaya* cultivadas en Ruanda. El objetivo general fue evaluar la composición química y actividad antimicrobiana de los extractos metanólicos y acuosos de hojas de *Carica papaya*. Se obtuvo como resultado la presencia de compuestos tales

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

como alcaloides, carbohidratos, flavonoides y derivados fenólicos, los cuales presentaron gran actividad antifúngica frente al hongo *Candida albicans*, (zona de inhibición: 26±0,11 e índice de actividad: 1,23). Los valores de concentración mínima de inhibición oscilan entre 3,175 mg/mL y 12,5 mg/mL esto debido a que esta planta es una fuente rica en metabolitos secundarios que pueden contribuir al desarrollo de nuevos fármacos.

Flores y cols (2018), presentaron un estudio sobre la evaluación antimicrobiana, antioxidante y la composición nutricia de subproductos bioprocesados de *Carica papaya* L. El objetivo general de esta investigación fue evaluar la actividad antimicrobiana, la capacidad antioxidante y el contenido nutricional, presente en la cascara y la semilla de la especie *Carica papaya* L. de las aéreas metropolitanas de Monterrey. Los principales metabolitos que detectaron fueron los compuestos fenólicos a partir de los cuales se determinó la actividad antimicrobiana en cepas de *Staphylococcus aureus* de la ATCC, en la que se observó que dicha actividad presentó un aumento del 50% en los subproductos bioprocesados con respecto a los no procesados. Cabe destacar que se obtuvieron resultados considerables en ambos derivados de la especie *Carica papaya* L. debido a que el bioproceso contribuye al aprovechamiento sustentable de estos productos.

www.bdigital.ula.ve

Antecedentes Históricos

La planta de papaya fue descubierta por el conquistador español Hernán Cortes en México, específicamente en el sur de los estados de Tabasco y Yucatán para el año 1519. Luego, el cultivo de esta planta se difundió inicialmente por todos los países tropicales de América, Las Antillas, sur de Estados Unidos. Posteriormente, fue introducida a otras regiones del mundo como resultado de las expediciones españolas y

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

portuguesas que llevaron la planta a lugares como África tropical, Filipinas, Malasia, India y Ceilán (Calderón y Cepeda, 1999).

La primera descripción de la familia Caricaceae se registró en el año 1648, por el naturalista alemán Georg Marcgraf quien describió algunas características distintivas del género *Jaracatia brasiliensibus*, como las hojas palmeadas compuestas. El nombre posiblemente se originó de la palabra Tupi de la planta Yarakatiá, que todavía se usa localmente en muchas regiones de Brasil (Carvalho, 2013).

Los primeros nombres descritos para la planta de papaya datan de 1696, cuando Hans Sloane se refirió a los dos sexos de la papaya de Jamaica como *Papaya major* (papaya macho) y *Papaya minor* (papaya hembra). Luego, para el año de 1753 Carl Linnaeus publicó el género *Carica* describiendo dos especies (*C. papaya* y *C. posoposa*) basadas en plantas que crecían en los invernaderos de George Clifford en los Países Bajos (Carvalho, 2013).

www.bdigital.ula.ve

De igual manera, la familia Caricaceae, presenta cuatro géneros de interés, tales como *Carica, Cylicomorpha, Jacaratia y Jarilla* que albergaban en principio (71 especies), luego se redujeron a 30 especies quedando distribuidas de la siguiente manera: *Carica* 21 especies, *Cylicomorpha* 2 especies, *Jacaratia* 6 especies y 1 especie del género *Jarilla*. Todas son originarias de los trópicos americanos exceptuando el género *Cylicomorpha* el cual es nativo de África Ecuatorial. Es importante señalar, que el género *Carica* es el de mayor relevancia y de sus 21 especies *Carica papaya* tiene gran importancia económica (Calderón y Cepeda, 1999).

Por otra parte, el ser humano desde el principio de la historia ha buscado herramientas que le han permitido adaptarse para poder sobrevivir a diversas enfermedades; debido a esto, recurrió al uso de plantas y sustancias minerales que le resultaban eficaces y aliviaban sus afecciones. Luego, en la Edad Media, el botánico Hipócrates realizó

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

varios estudios sobre las propiedades y los principios químicos de más de 1000 plantas, hecho que sirvió como referencia a posteriores investigaciones. Por otro lado, a finales del siglo XVII, el holandés Antón Von Leeuwenhoeck introdujo el microscopio y descubrió el comienzo de un mundo que hasta ese entonces era desconocido; posteriormente, dio a conocer su descubrimiento a la Royal Society de Londres en 1676, lo que permitió dar a conocer seres vivientes que no podía ser visto por el ojo humano (Sierra y León, 2019).

Cabe considerar, que para el año 1859, Louis Pasteur propone la teoría microbiana de la enfermedad en concordancia con Robert Koch quienes señalaron en su momento que varias enfermedades como la rabia y la tuberculosis eran de origen infeccioso a través de la transmisión directa de persona a persona. Estos eventos desencadenaron grandes avances en la ciencia médica para el estudio de los microorganismos implicados en los procesos infecciosos que provocaban gran preocupación por el alto índice de mortalidad de la población. Para el año 1881, Koch introdujo un medio sólido en placas, en el cual se podía sembrar y detectar el crecimiento de las bacterias; pero no fue hasta finales de esa década cuando el danés Hans Christian Gram desarrolló la técnica de la tinción bacteriana, que permitió la identificación más eficaz de las bacterias y cuyo uso persiste hasta nuestros días (Sierra y León, 2019).

www.bdigital.ula.ve

En tal sentido, el uso de productos naturales con fines terapéuticos se ha venido intensificando constantemente. Con el paso de los años se ha transmitido de generación en generación el empleo de extractos de diferentes plantas con la finalidad de estudiar sus propiedades medicinales frente a la resistencia antimicrobiana. Es importante señalar, que la gran mayoría de las infecciones microbianas representan la principal causa de fallecimientos en el mundo. Por lo que se implementó la creación de antibióticos sintéticos con la capacidad de controlar las acciones patógenas de los microorganismos; sin embargo, dichos

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

agentes causales han desarrollado estrategias evasivas que inhiben el efecto del antimicrobiano por lo que es necesario el uso de medicamentos derivados de plantas que contienen enzimas proteolíticas y otras propiedades frente a microorganismos (Cyuzuzo, Nsanzimana y Heny, 2020)

Bases Teóricas

Familia Caricaceae

Aspectos botánicos

La familia Caricaceae presenta las siguientes características específicas: son árboles o arbustos de tamaño variable, con el tallo sin ramificar, hojas largamente pecioladas, presenta corola de flores que pueden ser solitarias, imperfectas o perfectas, su fruto por lo general, es en forma de baya con semillas numerosas que en su mayoría son rugosas y cubiertas con una membrana carnoso-mucilaginosa.Cabe cconsiderar que a nivel mundial es un cultivo altamente importante que tiene una producción de más de 10 millones de toneladas por año. Además, la importancia económica de la familia Caricaceae se basa no solamente en el cultivo de la *Carica papaya* sino también en la producción de papaína, cisteína proteasa que son muy utilizadas en la industria farmacéutica y alimenticia(Carvalho, 2013).

www.bdigital.ula.ve

Distribución geográfica

La familia Caricaceae se distribuye en su gran mayoría en países tropicales. Generalmente, los cultivos se encuentran en países ubicados en la zona Sur del continente americano y solo dos especies son autóctonas del Oeste de África. Esta familia alberga cuatro géneros de

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

importancia, uno de ellos se encuentra distribuido en África y los demás en las regiones de América. Dichos géneros son *Carica*, *Cylicomorpha, Jacaritia y Jarilla* cada uno de ellos cuenta con especies particulares que varían según los autores (Calderón y Cepeda, 1999).

Clasificación Taxonómica

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Orden: Brassicales
Familia: Caricaceae

Compuestos químicos

www.bdigital.ula.ve

En la familia Caricaceae se han descrito diferentes metabolitos secundarios, entre los cuales destacan los alcaloides y los flavonoides sobre todo en frutos, semillas y hojas mientras que, en las raíces se detectan en mayor proporción las enzimas mirosinas (Yogiraj y cols., 2014).

Género *Carica*

Aspectos botánicos

El género *Carica* está constituido por árboles, arbustos o hierbas que pueden ser monoicos, dioicos o poligamodioicos. Sus tallos se caracterizan por presentar pocas ramificaciones; presenta látex de color blanco o ligeramente amarillo. Además, sus hojas son simples, generalmente lobadas, dispuestas de forma helicoidal, pecioladas, cimosas o tirsoides, axilares, congestas o laxas. En cuanto a sus flores

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

son unisexuales, rara vez bisexuales, pentámeras, radialmente simétricas. Su fruto tiene forma de baya esférica u ovoide y sus semillas son pequeñas, numerosas, lisas o con una superficie mucilaginosa (Cortez, Alvarado y Fonseca, 2017).

Distribución Geográfica

Principalmente, el género *Carica* es nativo del continente americano y se encuentra distribuido en las regiones tropicales de Centroamérica y Sudamérica (Cortez, Alvarado y Fonseca., 2017).

Clasificación Taxonómica

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Orden: Brassicales
Familia: Caricaceae
Género: *Carica*

www.bdigital.ula.ve

Especie *Carica papaya* L

Aspectos botánicos

La planta de papaya es herbácea grande, consta de un solo tallo; mide aproximadamente de 6 a 9 metros de altura. Las hojas son muy grandes (hasta 60 cm de ancho), con lóbulos palmeados o con incisiones profundas con márgenes enteros y pecíolos. Además sus tallos son huecos, de color verde claro a marrón tostado con un diámetro de 20 centímetros (Yogiraj y cols., 2014).

Asimismo, esta planta de la familia de las Caricáceas, es comúnmente llamada en Venezuela lechosa, ya que al realizar un corte

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

emerge de él un líquido lechoso que se encuentra presente en el tallo, las hojas y en el fruto que no está maduro. Es considerado una hierba gigante, que posee un tallo cilíndrico, con hojas grandes, además sus semillas se caracterizan por ser ovaladas de color negro, con protuberancias que están cubiertas por una sustancia gelatinosa (Benítez y Hernández, 2013).

En cuanto a su fruto poseen un gran tamaño, son de forma ovalada como bayas, estas se asemejan al melón por presentar en el centro una cavidad en donde se encuentran sus semillas. Estos frutos nacen axilares es decir relacionado con el tallo principal, la mayoría de las veces solo, pero en algunas ocasiones en pequeños grupos; su peso va desde 0,5 hasta 9 Kg presenta color verde en estado inmaduro a diferencia del fruto maduro que tiene un color amarillo o rojo anaranjado. Además, su pulpa presenta un color amarillo anaranjado parecido al salmón (naranja rosado) en la madurez. Del mismo modo, la parte comestible rodea la gran cavidad central de la semilla y los cultivos comienzan su productibilidad en un lapso de 6 a12 meses (Yogiraj y cols., 2014)

www.bdigital.ula.ve

Las flores son dioicas o hermafroditas produciendo sólo flores masculinas, femeninas o bisexuales (hermafroditas). Debido a esto las flores femeninas y bisexuales son de consistencia cerosas, de color blanco marfil y nacen en péndulos cortos en las axilas de las hojas, a lo largo del tallo principal son solitarias o pequeñas de 3 individuos. Además de esto las flores antes de abrirse presentan diferentes formas, las bisexuales son tubulares, mientras que las flores femeninas tienen forma de pera y las masculinas se distingue por las flores más pequeñas que nacen en tallos largos (Yogiraj y cols., 2014).

Distribución Geográfica

Carica papaya es una planta originaria de América Central específicamente de la zona sur de México y la costa occidental de

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

América del Sur. Esta es una especie muy cultivada en las zonas tropicales y subtropicales del mundo entre los 32 grados de latitud norte y sur (Calderón y Cepeda, 1999).

De igual manera, esta especie que se encuentra distribuida en los bosques lluviosos y tropicales de México, necesita de factores climáticos adecuados que le permitan su desarrollo. Además, gracias a la abundante cantidad de semillas que su fruto produce y la viabilidad de las mismas ha permitido la distribución hasta países de Centro y Sudamérica (Espinosa y cols., 2018).

La producción comercial actual es principalmente en países como la India (siendo el mayor productor de *Carica papaya* en el mundo contribuye con el 42% de la producción mundial) Hawai, África, Filipinas, Ceilán, Malasia y Australia, aparte de la producción generalizada pero a menor escala en Sudáfrica y América Latina (Sharma, Mitra y Saran, 2016).

www.bdigital.ula.ve

Clasificación Taxonómica

Para Ashish y cols (2021), la papaya (*Carica papaya*) es uno de los frutos de mayor consumo en los países tropicales, debido a sus propiedades digestivas. Además, se clasifica taxonómicamente de la siguiente manera:

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Orden: Brassicales
Familia: Caricaceae
Género: *Carica*
Especie: *Carica papaya*.

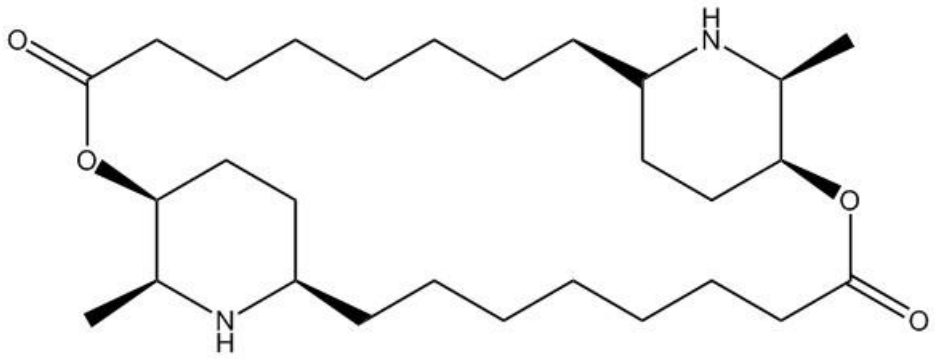
Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Composición Química

La especie *Carica papaya* en general está constituida por macro y micro nutrientes como agua, proteínas, lípidos, carbohidratos, sodio, potasio, magnesio, fósforo, cobre, calcio, hierro, zinc, manganeso; además contiene vitaminas como la tiamina, niacina, riboflavina, vitamina C, B6, y K. Asimismo, las hojas de la papaya contienen taninos, saponinas, alcaloides, flavonoides, glucósidos y la fruta contiene carotenoides, *β* caroteno y critoxantina (Nwofia, Ojimelukwe y Eji, 2012).

Los principales compuestos químicos presentes en los frutos: son las proteínas, grasas, fibras, carbohidratos, minerales, calcio, fósforo, hierro, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina y caroteno, aminoácido, ácidos cítricos y ácido málico (frutos verdes), compuestos volátiles, linalool, bencilisotiocianato, carpaína (figura 1), bencil-*β*-D glucósido, 2-feniletil-*β*-D-glucósido, 4-hidroxil-fenil-2βglucósido de etil-β-D y cuatro glucósidos de bencil- *β* D malonadosisoméricos (Yogiraj y cols., 2014).

www.bdigital.ula.ve



Carpaina

Figura 1. Estructura química de la Carpaína

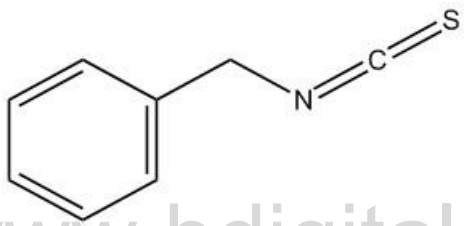
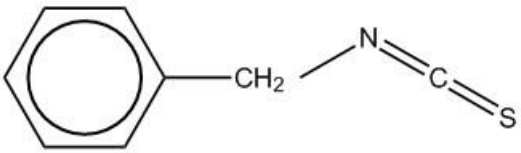
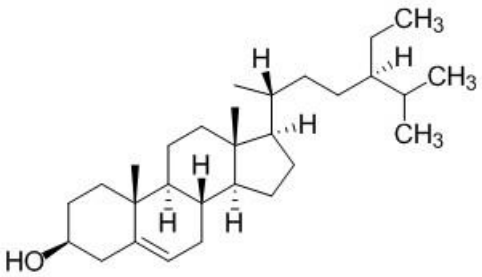
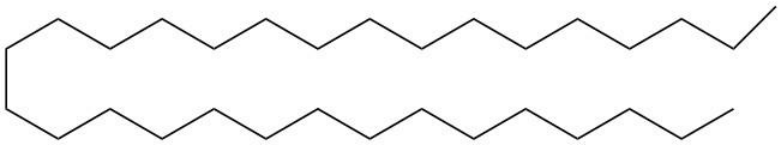
En las semillas de la especie *Carica papaya* se han encontrado ácidos grasos, proteínas, fibra, bencilisotiocianato, bencilglucosinolato, glucotropaeolina, benciltiourea, hentriacontano, *β*-sistosterol, carpaína

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

como parte de los metabolitos secundarios (Tabla1) (Yogiraj y cols., 2014).

De igual forma, en las hojas de esta planta se han descrito alcaloides como la carpaína, pseudocarpaína y dehidrocarpaína I y II, ácido hexadecanoico, fitol, escualeno, campesterol, *γ*-tocoferol, *α*-tocoferol, carpósido, vitamina C y E (Tabla 2) (Keat y cols., 2021).

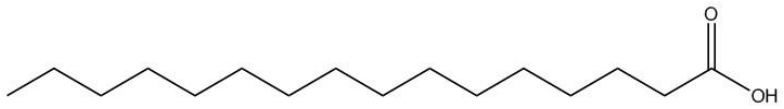
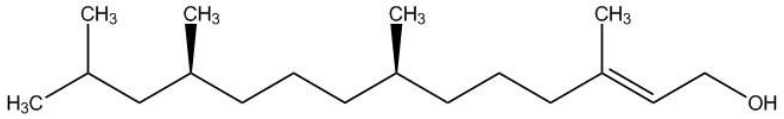
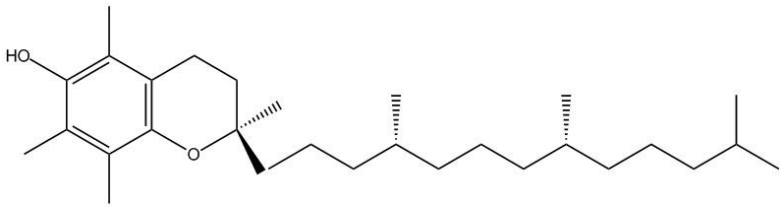
Tabla 1.Compuestos químicos presentes en las semillas de la especie *Carica papaya* L.

Estructura química	Denominación
	Bencilisotiocianato
	Bencilglucosinolato
	*β*-sistosterol
	Hentriacontano

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tabla 2.Compuestos químicos presentes en las hojas de la especie *Carica papaya* L.

Estructura química	Denominación
	Ácido hexadecanoico
	Fitol
	*α*-tocoferol

www.bdigital.ula.ve

Usos etnobotánicos

Cabe considerar que la fruta de esta especie *Carica papaya* L. es muy comercial debido a su exquisito sabor, textura y su alto contenido de nutrientes, además de esto presenta un gran impacto medicinal principalmente en el tratamiento de enfermedades gástricas debido a que contiene vitaminas (A, B y C) y enzimas (proteolíticas y quimopapaína) estas enzimas poseen en su estructura grandes propiedades antivirales, anti fúngicas y antibacterianas (Nwofia, Ojimelukwe y Eji, 2012).

Por otra parte, las hojas de la *Carica papaya* L. se han utilizado en forma de apósito para heridas, también en cataplasmas de hojas machacadas en el tratamiento de afecciones reumáticas, además para las afecciones gástricas, fiebre y en la disentería amebiana. Así como también, las hojas sumergidas en agua caliente se aplican localmente

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

para dolores; pueden consumirse en forma de té para una variedad de problemas intestinales, asma y cistitis. Por lo general, el extracto metanólico de las hojas de *C. papaya* posee efecto vasodilatador y antioxidante que ayuda en la reducción del riesgo cardiovascular. Otros estudios reportan que la combinación de las hojas de *Carica papaya* han demostrado una actividad antidiabética y antibacteriana (Juárez, 2013).

Productos Naturales

Los productos naturales son compuestos sintetizados por los organismos vivos, que participan en los mecanismos de defensa y supervivencia por lo que son considerados como metabolitos secundarios; es importante conocer que no tienen utilidad aparente para el ser que lo sintetiza a diferencia de los metabolitos primarios que presentan una utilidad definida (Marcano y Hasegawa, 2002).

www.bdigital.ula.ve

Es necesario conocer que los compuestos primarios son aquellos esenciales para el funcionamiento del ser vivo, debido a que se encuentran relacionados con las reacciones fundamentales para mantener el estado vital, el crecimiento, desarrollo y reproducción entre los que se encuentran los glúcidos, lípidos, proteínas y los ácidos nucleicos (Ringuelet y Viña, 2013).

Por otra parte, los compuestos secundarios cumplen funciones que no resultan vitales para el organismo vivo, es decir son sustancias de desecho que derivan del metabolismo. No se encuentran involucrados con el crecimiento, desarrollo o reproducción, ni están implicados en procesos como la obtención de energía. Por lo general, son aprovechados por la planta que los sintetiza para relacionarse con el medio, cumpliendo funciones ecológicas ya sea para atraer insectos, repeler predadores, impedir la competencia con otras plantas y adaptarse a condiciones

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

adversas de suelo o clima (Ringuelet y Viña, 2013). En la tabla 3 se agrupan algunos de ellos.

Tabla 3. Clasificación de los grupos de metabolitos secundarios

Metabolitos secundarios	Definición
Compuestos nitrogenados y azufrados	Son caracterizados por poseer nitrógeno o azufre en su estructura, de solubilidad y origen biosintético diverso, pero mayoritariamente derivados de aminoácidos entre ellos se encuentran los alcaloides
Compuestos fenólicos	Son aquellos que cuentan con al menos un grupo hidroxilo unido a uno o más anillos aromáticos en su estructura química, la mayoría hidrosolubles y derivados biosintéticamente del ácido shikímico.
Terpenoides	Los terpenos son compuestos orgánicos aromáticos y volátiles derivados del isopreno, se pueden acumular en el interior de las plantas. Entre sus funciones destacan la coloración y biosintéticamente están asociados a la vía del ácido mevalónico o a la vía gliceraldehído fosfato-ácido pirúvico.

www.bdigital.ula.ve

Fuente: Ringuelet y Viña, 2013.

Extractos Vegetales

Son compuestos producidos a partir de la obtención de sustancias biológicamente activas presentes en los tejidos de las plantas, que hace uso de solventes como alcohol, agua u otro de tipo de solvente selectivo, para llevar a cabo las diferentes técnicas de extracción. Cabe considerar que dependiendo de la parte de la planta utilizada, del solvente y de la técnica de extracción, se puede obtener una diferente gama de sustancias (Santamaría, Martin y Astorga, 2015).

Es importante señalar que los principios activos pueden ser de diferentes compuestos, pero con estructuras químicas casi idénticas, por lo que un extracto puede tener una actividad mayor que el principio activo aislado y purificado. Además, el extracto como compuesto, suele

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

presentar mayor estabilidad, actividad y tolerancia careciendo, en la mayoría de los casos de efectos adversos o de generación de residuos (Santamaría, Martin y Astorga, 2015).

Los extractos vegetales se pueden obtener por procesos físicos, químicos y microbiológicos, a partir de una fuente vegetal y utilizable en cualquier campo de la industria médica, química y farmacéutica. De igual manera, existen diferentes métodos de extracción los cuales se basan en las propiedades físicas que presentan los componentes que se encuentran presentes en una mezcla obtenida de las plantas. La que mayormente se utiliza es la maceración que permite la obtención de extractos (Amaguaña y Churuchumbi, 2018).

Métodos de Extracción

La *maceración* es una técnica que consiste en el simple contacto del compuesto vegetal con el líquido extractor que por lo general es el metanol, por un período de tiempo determinado. La maceración es utilizada para la fabricación de extractos sensibles a degradación térmica, cuando se desea mantener intactas las características sensoriales de la planta y no agotar la extracción de los principios activos (Lamarque y cols., 2008).

www.bdigital.ula.ve

Existe otra técnica denominada *infusión*, que adiciona a la planta agua hirviente u otro líquido extractor apropiado. Es el método de preparación del té casero, pero a gran escala. También es muy usado para plantas sensibles a la degradación térmica, buscando una mejor calidad sensorial del extracto obtenido (Lamarque y cols., 2008).

El método de *decocción* o reflujo emplea un líquido extractor que entra en ebullición en contacto con la planta. Está indicado para extracción de activos no termo sensibles y para extracción de partes más rígidas de las hierbas como tallos, raíces y semillas (Lamarque y cols., 2008).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Otros procedimientos de extracción son la *digestión* y la *percolación* el primero se fundamenta en el contacto de la planta con la sustancia extractora manteniendo una temperatura de 40°C a 60°C, además, es muy usado para obtención de extractos de frutas y vegetales. El segundo es una técnica que permite la extracción más eficiente de los activos; se basa en el paso del líquido extractor a través de la planta molida, en aparatos conocidos como percoladores con control de flujo, tiempo y temperatura que optimizan el proceso (Lamarque y cols., 2008).

En cuanto a la técnica de extracción Soxhlet o también llamada *extracción sólido-líquido* se emplea para el aislamiento de compuestos presentes en un sólido, utilizando un disolvente líquido. Para realizar el procedimiento primero se selecciona el sólido que se va a extraer (semillas u hojas de la planta) se coloca en un cartucho confeccionado con papel de filtro. Una vez que se ha introducido el sólido, se coloca dentro de la columna, se llena el matraz con disolvente hasta la mitad, se añade el plato poroso y se comienza a calentar. Al calentarse el disolvente este se evapora y asciende por la columna de extracción hasta la zona del condensador donde se enfría, caen de regreso gota a gota sobre el cartucho y extrae así el principio activo del sólido (Lamarque y cols., 2008).

www.bdigital.ula.ve

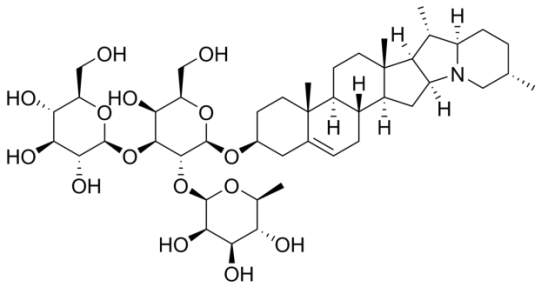
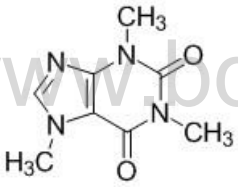
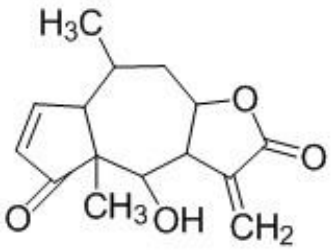
Tamizaje Fitoquímico

El análisis fitoquímico es un método muy utilizado que permite el estudio de las propiedades biológicas y químicas de diferentes especies, además es considerada como una herramienta de identificación de metabolitos secundarios (Tabla 4) presentes en las plantas. Se realiza consecutivamente a los extractos etéreo, alcohólico y acuoso del producto natural con el fin de identificar y comparar los metabolitos secundarios extraídos con cada disolvente de diferentes polaridades. Asimismo, el tamizaje fitoquímico facilita información en cuanto al aislamiento y

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

detección de los principios activos de variedades de plantas (Pujol y cols., 2020).

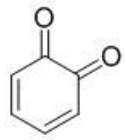
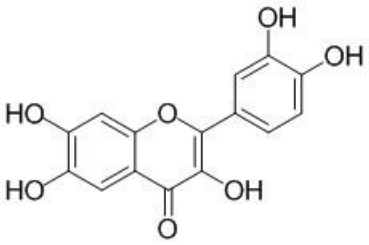
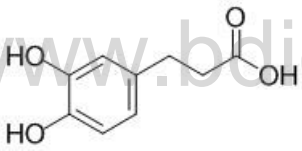
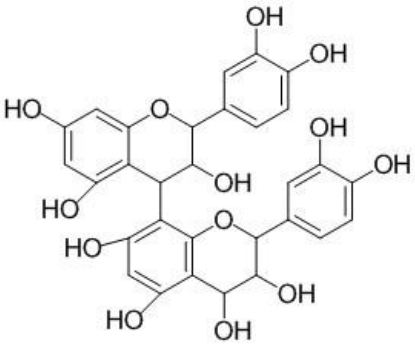
Tabla4. Metabolitos secundarios de algunas plantas

Estructura química	Denominación
	Saponina
	Alcaloide
	Lactonas Sesquiterpénicas

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tabla 4 (Continuación)

	Quinona
	Flavonoide
	Fenoles
	Taninos

www.bdigital.ula.ve

Fuente: Uzcátegui y Buitrago (2022)

Seguidamente se mencionan los fundamentos en los cuales se basan las principales pruebas químicas que se llevan a cabo para determinar algunos metabolitos secundarios de origen vegetal (Rivas, Oranday y Verde, 2016)

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Ensayo de Dragendorff, Wagner y Mayer

Estas pruebas permiten reconocer en un extracto la presencia de alcaloides. Con el reactivo de Dragendorff se determina la presencia de alcaloides y aminas terciarias, los alcaloides se detectan por la formación de un precipitado naranja rojizo cuando se le adiciona el reactivo a una solución ácida de alcaloides. El ensayo de Wagner parte del iodo-ioduro de potasio que reacciona con el alcaloide para formar el ioduro doble de alcaloide, dando como resultado positivo un precipitado color rojo café (Rengifo, 2013).

Ensayo de Shinoda:

Esta prueba permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto vegetal, estos metabolitos secundarios al ser tratados con Mg y HCl dan complejos coloreados que dependen de la estructura del flavonoide presente, el Mg metálico es oxidado por el HCl, dando como productos H_2 que es eliminado en forma de gas y el $MgCl_2$, que es el que forma complejos con los flavonoides dando coloraciones características anaranjado para flavonas, rojo para dihidroflavonas, rojo azulado para flavonoles, violeta para dihidroflavonoles y xantonas (Rengifo, 2013).

www.bdigital.ula.ve

Ensayo de Liebermann-Burchard

Reconoce la presencia de triterpenos y/o esteroides. Esta prueba utiliza una mezcla compuesta de ácido sulfúrico y anhídrido acético que producen sustancias cromóforas con el ciclopentano perhidrofenantreno, por el incremento de los dos dobles enlaces conjugados formados por la deshidratación e isomerizaciones en los terpenos y esteroides. Se considera positiva la prueba cuando aparecen coloraciones roja o verde (Domínguez, 1979).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Ensayo de cloruro férrico

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. Los fenoles dan prueba positiva en presencia de una solución de $FeCl_3$, al cambiar el color de este que es amarillo-naranja a verde, violeta o pardo. El ion cloruro ataca al hidrogeno del grupo hidróxido provocando una ruptura de enlace y la unión del grupo fenóxido al Fe (formación de un complejo) (Marcano y Hasegawa, 2002).

Ensayo de Baljet

Es útil para reconocer la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar resultado positivo. Esta reacción se basa en la apertura y solubilización en medio básico. Las cumarinas se caracterizan por su intensa absorción de la región UV del espectro, las cuales al ser examinadas a la luz ultravioleta presenta coloración exaltada en presencia de amoniaco (Tamayo, Verdecia y Mojera, 2011).

www.bdigital.ula.ve

Ensayo de quinonas

Este ensayo es útil para detectar la presencia de quinonas. La naftoquinonas y antraquinonas libres al ser tratadas con la solución de hidróxido amónico forman complejos de color rojo cereza. Esta reacción es utilizada para la detección directa de quinonas en los extractos vegetales (Tamayo y cols., 2011).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Ensayo de espuma

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroidal como triterpénica, la característica estructural de estos compuestos les confiere un carácter anfótero que les permite actuar como tensioactivos y forman espuma que es estable por lo menos 30 segundos (Carvajal, Uribe, Sierra y Rueda, 2009).

Prueba de gelatina

Esta prueba permite reconocer los compuestos químicos llamados taninos, estos son polímeros polifenólicos que tienen la propiedad de desnaturalizar las proteínas de la solución de gelatina produciendo un precipitado (González, 2011).

Bacterias

www.bdigital.ula.ve

Las bacterias son microorganismos unicelulares que poseen estructuras relativamente simples que carecen de membrana nuclear, mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplasmático, además realizan su reproducción de forma asexual. Es importante resaltar que unas bacterias presentan una pared celular cubierta por una capa gruesa de peptidoglicano a las que se denominan Gram positivas, pero existen otras que poseen lipopolisacaridos (LPS) y una delgada capa de peptidoglicano en su pared celular que las caracteriza como bacterias Gram negativas (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2009).

Staphylococcus aureus

El género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, que se encuentran agrupados como células únicas, en pares, tétradas, cadenas cortas o en su forma más característica de racimos de uvas. Son

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

bacterias no móviles, no esporuladas, no poseen cápsula, son anaerobias facultativas y en su gran mayoría son catalasa positiva, característica que se utiliza para diferenciar el género *Staphylococcus* de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* que son catalasa negativos. Algunas de las especies son patógenas cuando existe predisposición o supresión del sistema inmune en el hospedero. Entre las especies que colonizan al humano, las de mayor importancia clínica son: *S. aureus* y *Staphylococcus lugdunensis*; sin embargo, existen otras especies como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus* que comúnmente son responsables de infecciones del tracto urinario, siendo éstos menos infecciosos que *S. aureus* (Cervantes, García y Salazar, 2014).

Enterococcus faecalis

El género *Enterococcus* son células esféricas u ovoides, poseen un tamaño que vade 0,6 a 2,0 µm. Son cocos Gram positivos, no formadores de endosporas. Se presentan en forma de pares o de cadenas cortas, en su gran mayoría no presentan movilidad. En cuanto a su metabolismo, son anaerobios facultativos, fermentan un amplio rango de carbohidratos, ante la prueba de catalasa son negativos o, más comúnmente, débilmente positivos, además tienen la capacidad para crecer en un caldo con 6,5 % de cloruro de sodio. Las colonias en los medios de cultivo, se observan de incoloras a grises, con un diámetro de 2-3 mm a los 2 días de incubación y puede presentar hemólisis de tipo α, *β* o pueden ser no hemolíticos (Díaz, Rodríguez y Zhurbenko, 2010).

Por otra parte, existen alrededor de 33 especies pertenecientes al género *Enterococcus*, entre las más frecuentesse encuentra *E. faecalis* que se aísla en un 90 % de las muestras clínicas. Esta bacteria coloniza el tracto gastrointestinal de humanos, por lo que puede llegar a causar diferentes infecciones de origen comunitario y hospitalario en humanos. Es importante conocer que los enterococos se caracterizan por tener la

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

habilidad de adquirir resistencia a varios antibióticos (Díaz, Rodríguez y Zhurbenko, 2010).

Klebsiella pneumoniae

Es una bacteria Gram negativa que pertenece a la familia Enterobacteriaceae, se caracteriza por ser un bacilo inmóvil, oxidasa negativa y catalasa positiva que presenta una cápsula compuesta por polisacáridos, el cual es un importante determinante de patogenicidad. En cuanto al hábitat, las especies de este género son ubicuas en la naturaleza, debido a su gran adaptación a diferentes nichos ecológicos como aguas residuales, suelo y plantas. Es un patógeno oportunista de humanos y otros animales, asociado a infecciones en la comunidad y nosocomiales, especialmente en pacientes inmunocomprometidos (Cubero, 2015).

www.bdigital.ula.ve

Con relación al metabolismo de esta especie no tiene requerimiento específico para su crecimiento ya que puede cultivarse fácilmente en medos de cultivos sencillos como Agar Sangre, siendo sus condiciones óptimas de crecimiento a 37º C y un pH de 7, sin anaerobias facultativas que pueden crecer en presencia o ausencia de oxígeno, además pueden sobrevivir utilizando citrato y glucosa como fuente de carbono y amonio como fuente de nitrógeno (Cubero, 2015).

Pseudomonas aeruginosa

Es el principal patógeno perteneciente a la familia Pseudomonadaceae, es un bacilo Gram negativo ligeramente curvado que crece muy bien en aerobiosis, es muy versátil nutritivamente, no fermenta hidratos de carbono como parte de su metabolismo pero produce ácidos a partir de azucares como la glucosa, fructosa y lactosa. Esta bacteria presenta un color azul verdoso característico de las colonias en los cultivos, también con aspecto gelatinoso o viscoso, esto es debido

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

a la producción de pigmentos fluorescentes como la pioverdina o la piocianina (Montero, 2012).

Por otro lado, son bacterias que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza en plantas, suelo y agua que actúan como reservorios, además, forman parte de la microbiota habitual del hombre permitiéndole desencadenar diversos tipos de infecciones. Tiene altos índices de aislamientos en el ámbito hospitalario por su capacidad para colonizar superficies húmedas en los pacientes pero también, en otros ambientes inanimados (Montero, 2012).

Escherichia coli

Es una enterobacteria, descrita morfológicamente como un bacilo Gram negativo, que por lo general son no esporuladas pero presentan flagelos. Estructuralmente, posee una pared celular compleja formada por una membrana externa, una capa delgada de peptidoglicano y un espacio periplásmico, siendo el lipopolisacárido (LPS) uno de los principales componentes de la pared celular y un importante factor de patogenicidad en *E. coli*. Además, posee antígenos característicos de la familia, entre los que se encuentran los antígenos O (somáticos) que son parte del LPS, los antígenos K responsables de la envoltura y los antígenos H o flagelares. (Rodríguez, 2002).

www.bdigital.ula.ve

Mecanismos de resistencia

Actualmente, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa un grave problema de salud pública que afecta a la población a nivel mundial, debido a la capacidad que presentan los microorganismos para adaptarse a su entorno sin importar la presencia de antibióticos. De igual forma, la resistencia se genera cuando las bacterias evaden a los agentes terapéuticos ocasionando como consecuencia la fármaco-resistencia. Esta situación produce un incremento en el riesgo de aparición y

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

propagación de enfermedades que conllevan al desencadenamiento de patologías mortales (OMS, 2020).

Actividad antibacteriana

Consiste en una metodología que evalúa la susceptibilidad antibacteriana *in vitro.* En tal sentido, permite la determinación de la actividad bactericida de los extractos de plantas a través de diferentes métodos entre los cuales se pueden mencionar la dilución de agar y el de difusión en placas empleando discos de papel de filtro estériles (Sánchez, Castillo y García, 2016).

Actualmente, el estudio de la actividad antibacteriana que poseen las plantas es considerada como un recurso muy importante para la elaboración de medicamentos fitoterápicos, principalmente porque las plantas constituyen una fuente invaluable de nuevas moléculas biológicamente activas, que producen diversos metabolitos secundarios. Cabe considerar que para realizar estos ensayos de sensibilidad debe emplearse procesos de control y estandarización que aseguren su reproducibilidad. Sin embargo, no existe una reglamentación de la metodología para la evaluación de la capacidad inhibitoria de los extractos de plantas, como el establecido para los antibióticos que únicamente se basan en la evaluación de la resistencia o susceptibilidad de las bacterias (Sánchez, Castillo y García, 2016).

www.bdigital.ula.ve

Uno de los métodos mayormente utilizados para la realización de las pruebas de sensibilidad es la difusión en agar que fue estandarizada por Kirby y Bauer en 1966, por lo que se le conoce con el nombre de prueba de Kirby-Bauer. Es un procedimiento sencillo y fácil de realizar en los laboratorios ya que sólo brinda información cualitativa o semicuantitativa sobre la sensibilidad de un microorganismo a un antibiótico determinado. Sin embargo, los resultados obtenidos son de

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

gran valor clínico para iniciar, mantener o modificar una antibioticoterapia (Velasco y cols., 2008).

En tal sentido, este método consiste en inocular una bacteria conocida sobre la superficie del agar Müeller Hinton el cual se encuentra contenido en una placa de Petri. Posterior a ello, se procede a colocar discos de papel filtro impregnados con una concentración conocida del metabolito secundario a estudiar. Una vez que el disco se pone en contacto con la superficie húmeda del agar; absorbe agua y el metabolito difunde en forma radial, formándose un gradiente de concentración. Luego, del tiempo de incubación, los discos aparecen rodeados por una zona de inhibición (Winn y cols., 2008).

Otro método conocido es la Concentración inhibitoria mínima (CIM) que se basa en la menor concentración que inhiba el crecimiento visible del microorganismo. Para llevar a cabo este método se realiza la preparación de diluciones conocidas del antibiótico o del metabolito, se agregan a los agares y se vierten en las placas de Petri. Posteriormente, los microorganismos son inoculados e incubados bajo condiciones estándar (Winn y cols., 2008).

www.bdigital.ula.ve

Definición Operacional de Términos

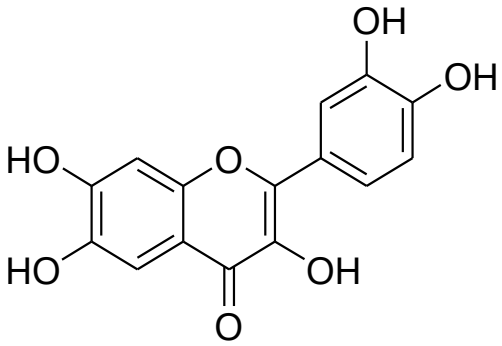
Alcaloides

Son bases orgánicas que se aíslan en su mayoría de las plantas, tiene propiedades muy importantes en el sistema nervioso que ha impulsado las investigaciones en los productos naturales; además, algunos se consideran altamente tóxicos pero si se utilizan en cantidades apropiadas pueden ser usados en la medicina un ejemplo de ello es la morfina (Marcano y Hasegawa, 2002).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Flavonoides

Son pigmentos naturales presentes en los vegetales, considerados como metabolitos secundarios, que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes como los rayos ultravioleta, la polución, sustancias químicas presentes en los alimentos, entre otros (Figura 2) (Marcano y Hasegawa, 2002).



www.bdigital.ula.ve

Figura 2. Estructura química de un Flavonoide

Taninos

Son compuestos fenólicos e hidrosolubles que tienen una masa molecular que va desde 500 a 3.000 aproximadamente; además posee la capacidad al igual que otros fenoles de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas. Los taninos hidrolizables son oligo o poliésteres de un azúcar que por lo general es la glucosa y presenta un número variable de moléculas de ácido fenol o ácido gálico (Bruneton, 2002)

Resistencia

El termino resistencia se utiliza cuando la bacteria aislada no es inhibida por el antibiótico a las concentraciones terapéuticas ideales o ha

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

generado mecanismos de resistencia que evaden la actividad del antibiótico (Velasco y cols., 2008).

Operacionalización de las Variables

Las variables, son características o atributos que definen las acciones que realiza el investigador para observar un fenómeno. Se encuentran sistematizadas en variables dependiente e independiente. La primera, determina el efecto del evento de estudio y la segunda es considerada como una variable predictiva y por lo general modifica a la variable dependiente (Hurtado, 2010).

A continuación, se presenta los cuadros de operacionalización de las variables en la presente investigación (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Operacionalización de la Variable dependiente

www.bdigital.ula.ve

1. Variable Dependiente	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Actividad antibacteriana de los extractos de las hojas y semillas de la especie *Carica papaya*	Es una metodología que evalúa la sensibilidad antibacteriana i*n vitro*. Es decir, inhibe las bacterias e impide su proliferación y acción patógena (Sánchez, Castillo y García, 2016).	Se puede medir a través de ensayos *in vitro* en placas de agar en las que se encuentran inoculadas bacterias Gram positivas y Gram negativas
Dimensiones	Indicador	
Sensible	Se observa un gran halo de inhibición	
Resistente	Se observa muy poco o casi nada de halo de inhibición	

Fuente: Uzcátegui y Buitrago (2022)

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tabla 6. Operacionalización de la Variable independiente

1. Variable Independiente	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Composición química de los extractos de las hojas y semillas de la especie *Carica papaya* L.	Los metabolitos secundarios se definen como aquellos compuestos sintetizados por los seres vivos, los cuales son propios de una especie (Marcano y Hasegawa, 2002).	Pruebas químicas cualitativas también conocidas como Tamizaje fitoquímico.
Dimensiones	Indicador	
Alcaloides: Reacciones de Dragendorff, Wagner y Mayer.	Aparición de turbidez o precipitados.	
Triterpenos / Esteroles: Reacción de Liebermann Burchard.	Coloración verde para esteroles; o rojo para triterpenos.	
Compuestos fenólicos: con tricloruro férrico.	Coloración, azul o verde a negro.	
Saponinas: prueba de espuma**.**	Formación de espuma	
Taninos: prueba de gelatina.	Un precipitado blanco indica presencia de taninos	
Flavonoides: Reacción de Shinoda NAOH al 10%	Coloración naranja a rojo, para flavonas; rojo flavonoles y magenta flavononas.	
Cumarinas: Hidróxido de amonio	La presencia de fluorescencia azul-violeta.	
Quinonas: con ácido sulfúrico concentrado.	Coloración roja	
Lactonas Sesquiterpénicas: Prueba de Baljet	Coloración roja o rosa	

Fuente: Uzcátegui y Buitrago (2022)

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Hipótesis

En vista de la variedad de investigaciones relacionadas con la familia Caricaceae, especialmente con la especie *Carica papaya* que han reportado la presencia de metabolitos bioactivos, cabe esperar que los extractos metanólicos de las hojas y semillas de la especie estudiada recolectada en los Andes venezolanos presente metabolitos secundarios similares que sean activos frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

Hurtado (2010), refirió que el tipo de investigación tiene gran relación con la pregunta de estudio, puesto que enfoca lo que se quiere saber sobre un fenómeno. La presente investigación es de tipo confirmatoria debido a que se desea saber si existe relación entre la composición química y la actividad antibacterianade *Carica papaya* L. ante diferentes cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

www.bdigital.ula.ve

Diseño de la Investigación

Para Hurtado (2010), el diseño de investigación se refiere a las estrategias que se implementan para recolectar la información en una fuente determinada, en un tiempo específico y en una amplitud asociada a lo que se quiere saber. De esta manera, la presente investigación posee un diseño experimental, ya que los extractos obtenidos de las hojas y semillas de *Carica papaya* L., se sometieron a ciertas pruebas para determinar su composición química y la actividad antibacteriana frente a diversas cepas Gram positivas y Gram negativas. Con relación al tiempo y la amplitud es contemporáneo y multivariable, respectivamente.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Población y Muestra

Población

La población estudiada fue la especie *Carica papaya* L. perteneciente a la familia Caricaceae seleccionada en el municipio Campo Elías del Estado Mérida, específicamente en el sector Los Guáimaros.

Muestra

La muestra está representada por hojas y semillas del fruto maduro de la especie *Carica papaya* L.

Sistema de Variables

www.bdigital.ula.ve

Se refiere a las variables que se encuentran relacionadas con el sistema de investigación:

Variable dependiente: Actividad antibacteriana de los extractos de las hojas y semillas de la especie *Carica papaya* L.

Variable independiente: Composición química de los extractos de las hojas y semillas de la especie *Carica papaya* L.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Instrumento de Recolección de Datos

En este trabajo de investigación se empleó la observación; como técnica, la cual abarca la visualización de la presencia o ausencia de los diferentes compuestos químicos obtenidos del tamizaje fitoquímico de los extractos de la planta y la observación de los halos de inhibición que demuestran la sensibilidad o resistencia en diversas cepas Gram positivas y Gram negativas frente a las concentraciones de los extractos obtenidos de la especie *Carica papaya* L.

Procedimiento de la Investigación

Recolección e identificación del material vegetal.

www.bdigital.ula.ve

Las hojas y semillas de *Carica papaya* fueron recolectadas en la comunidad de los Guáimaros en el municipio Campo Elías, estado Mérida (figura 3).

Figura 3. Planta *Carica papaya*

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Secado del material vegetal

Luego de la recolección, el material se dejó secar al aire libre y el almacenamiento se realizó en recipientes libres de humedad para su posterior traslado al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. (Figura 4 y 5)

Figura 4. Semillas de la especie *Carica papaya*

www.bdigital.ula.ve

Figura 5. Hojas de la especie *Carica papaya*

Preparación de los extractos.

El material vegetal fue triturado por separado (hojas y semillas) de forma manual en un mortero de porcelana, se pesó el material seco en una balanza analítica (Figura 6).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Figura 6. Trituración del material vegetal

Luego se empleó la maceración, durante diez días, que consistió en humedecer el material debidamente molido, con 250 mL de metanol. Transcurrido el tiempo de la maceración se continuó con el proceso de filtrado utilizando papel de filtro para cada uno (hojas y semillas) (Figura 7).

www.bdigital.ula.ve

Figura 7. Maceración en metanol

Seguidamente cada uno de ellos se concentró en el rotavapor (IKA HB10 basic) a presión reducida y temperatura de 40ºC (Figura 8). Finalmente, los extractos se colocaron en frascos color ámbar y se llevaron a secar en la estufa.

Figura 8. Obtención de los extractos en rotavapor

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tamizaje Fitoquímico

Luego de obtenidos los extractos secos de hojas y semillas se continuo con el tamizaje fitoquímico con el fin de determinar de manera cualitativa, la presencia de los diferentes grupos de metabolitos secundarios presentes en los extractos de hojas y semillas de la especie *Carica papaya* L.

A continuación se mencionan las pruebas realizadas:

***Alcaloides**:* Para la determinación de alcaloides se realizaron las pruebas de precipitación de la siguiente manera: se tomó una porción del extracto de hojas y se agregó en 3 tubos de ensayo, luego se añadió 5 ml de HCl al 10%, seguidamente se agregó los reactivos de Dragendorff, Wagner y Mayer. De igual forma, este procedimiento se llevó a cabo para los extractos de semillas. La presencia de alcaloides forma precipitados característicos de color anaranjado (García y cols., 2019)

www.bdigital.ula.ve

Triterpenos y esteroles: Se realizó a través de la prueba de Lieberman-Burchard, los extractos de hojas y semillas fueron disueltos en diclorometano se le agregó 0,5 mL de anhídrido acético y 1 gota de ácido sulfúrico concentrado. La reacción es positiva para esteroles si aparece una coloración azul verdoso y color rojo, rosado o púrpura para triterpenos (García y cols., 2019).

Flavonoides: Se usó la prueba de Shinoda, para lo cual se solubilizó cada extracto en su solvente de origen, luego se agregaron virutas de magnesio y gotas de ácido clorhídrico concentrado, las coloraciones rojas indica preliminarmente la presencia de flavonoides (García y cols., 2019).

***Compuestos fenólicos*:** Se hizo la prueba de tricloruro férrico ($FeCl_3$), a los extractos disueltos en agua se le añadió unas gotas de cloruro férrico al 1 %, la aparición de un color verde, azul o negro, indica la presencia de compuestos fenólicos (García y cols., 2019).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Saponinas: La presencia de estos compuestos se determinó a través de la prueba de espuma, en la que los extractos disueltos en agua, se agitaron por 1 minuto y se dejaron en reposo. La formación de espuma indica la presencia de saponinas (García y cols., 2019).

Taninos: Se realizó el ensayo de la gelatina, en los extractos disueltos en agua, se adicionó a una solución de gelatina. La aparición de un precipitado, indica la presencia de taninos (García y cols., 2019).

Quinonas: En una cápsula de porcelana se colocó una porción de los extractos y se adicionó una gota de ácido sulfúrico concentrado. La formación de una coloración roja indica la presencia de Quinonas (García y cols., 2019).

Antraquinonas: A los extractos previamente disueltos se le añadió 3 gotas de Hidróxido de Amonio concentrado. La presencia de una coloración roja en los primeros dos minutos, indica la presencia de Antraquinonas (García y cols., 2019).

www.bdigital.ula.ve

Cumarinas: A los extractos se le añadió 0,5 mL de etanol y 2 gotas de hidróxido de amonio concentrado. Se considera positiva la prueba si se presenta una fluorescencia azul- violeta bajo la luz ultravioleta (García y cols., 2019).

Lactonas sesquiterpénicas: Prueba de Baljet: a 5,0 mL de las soluciones de los extractos acuosos, se adicionó de 3 a 4 gotas del reactivo de Baljet, un cambio de coloración de naranja a rojo demuestra la presencia de lactonas sesquiterpénicas (Garcia y cols., 2019)

***Glucósidos cardiotónicos*:** Se disolvieron los extractos en 1 mL de agua, se agregaron 2 mL de ácido acético y posteriormente se adicionaron algunas gotas de cloruro férrico. Las soluciones se vertieron en tubos de ensayo con ácido sulfúrico concentrado. La formación de un anillo marrón en la interfaz indica la presencia de glucósidos cardiotónicos (Garcia y cols., 2019)

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Actividad antibacteriana por el método de difusión en agar (Kirby – Bauer) (Esquema 1).

Bacterias de ensayo

Se seleccionaron cinco cepas de la colección Tipo Americano (ATCC) de las cuales dos fueron cepas bacterianas Gram positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) y tres especies de cepas bacterianas Gram negativas (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 23357, *Escherechia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853).

Preparación de pre-inóculos bacterianos

Las cepas a ensayar se incubaron en agar Müeller Hinton a 37 ºC por 16 a 18 horas antes de hacer el ensayo microbiano, ya que es en ese tiempo donde las bacterias adquieren los nutrientes necesarios para su crecimiento, específicamente cuando alcanzan su fase exponencial o de multiplicación en la curva de crecimiento bacteriano (Anon, 2003).

www.bdigital.ula.ve

Preparación del inoculo bacteriano

Una vez que se obtuvieron las cepas bacterianas frescas y purificadas se preparó el inóculo bacteriano con la ayuda de un asa en aro estéril, tomándose de ésta manera una pequeña cantidad de colonias para preparar una suspensión en solución salina fisiológica estéril (0,85%) hasta obtener una turbidez visualmente comparable al patrón Mc Farland Nº 0,5 ($1,6X10^8$ FC/mL) (Anon, 2003).

Preparación de las placas

A cada placa se le colocó 20 mL del agar Müeller–Hinton previamente preparado y esterilizado a una temperatura no superior a los 40°C, posteriormente se deja solidificar a temperatura ambiente (Anon, 2003).

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Preparación de los discos

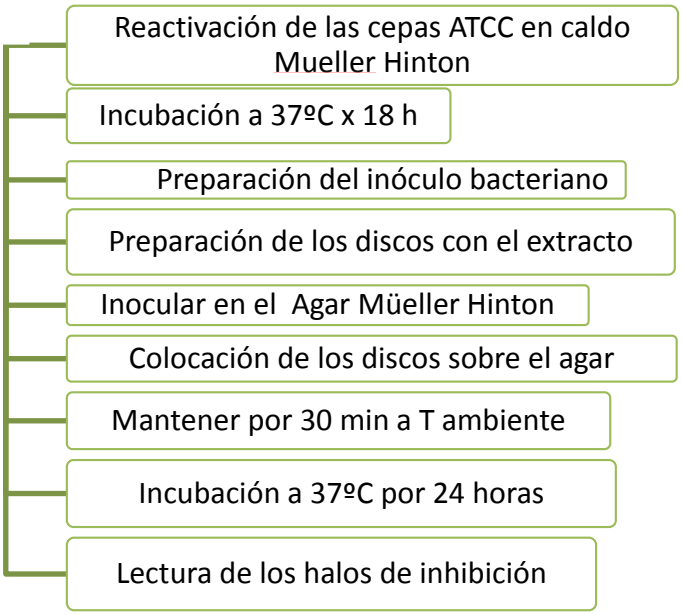
Se utilizaron discos de papel filtro Whatmann Nº 1 de 6 mm de diámetro para realizar la actividad antibacteriana, los cuales se esterilizaron con luz ultravioleta (LUV), durante toda una noche. Previo a la preparación del inóculo se impregnaron los discos de papel con 10 µL de los extractos a una concentración comprendida 10.000 ppm. También se utilizaron discos de antibióticos comerciales como control positivo con el fin de medir la sensibilidad de los microorganismos a estudiar y como control negativo discos impregnados con 10 µL del solvente dimetil sulfóxido (DMSO) (Anon, 2003).

Incubación

Las placas se dejaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se incubaron a 37 ºC durante 24 horas. La actividad antibacteriana se evidencia por halos de inhibición alrededor del disco (Velasco y cols., 2007).

www.bdigital.ula.ve

(Esquema 1) Procedimiento para determinar Actividad antibacteriana de los extractos *de C. papaya*



Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Diseño de Análisis

La investigación tuvo un enfoque de tipo cualitativo debido a que se basó principalmente en las cualidades obtenidas durante el desarrollo de las pruebas químicas, realizadas a los extractos de las hojas y semillas de la especie *Carica papaya* L.; además, esta investigación también es de tipo cuantitativa ya que se realizaron varias mediciones y cálculos, con la finalidad de comprobar la actividad antibacteriana que posee la planta *Carica papaya* L. frente a diferentes bacterias Gram positivas y Gram negativas

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓNES

Resultados

A continuación se presenta el Capítulo IV titulado Resultados y Discusión, en el cual se describe la información obtenida en cada uno de los procesos de tamizaje fitoquímico y de la actividad antibacteriana.

Porcentaje de rendimiento de los extractos Metanólicos de la especie *Carica papaya.*

www.bdigital.ula.ve

En la (Tabla 7) se presentan los porcentajes de rendimiento de cada extracto que fueron obtenidos de la especie *Carica papaya,* observando el mayor rendimiento en los extractos de las hojas.

Tabla7. Porcentaje de rendimiento

Material Vegetal (seco y molido)	Peso inicial	Gramos obtenidos en los extractos	% de rendimiento
Hojas	15 g	1,9891	13,26
Semillas	15 g	0,9883	6,58

Formula %R= *peso final del extracto obtenido* X100
Peso inicial de la muestra

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Resultados obtenidos en el tamizaje fitoquímico de los extractos metanólicos de hojas y semillas de la especie *Carica papaya*.

El estudio de los extractos obtenidos de las hojas y semillas de *Carica papaya,* se llevaron a cabo mediante pruebas químicas con el fin de determinar la presencia de los diferentes grupos de metabolitos secundarios, esto se realizó con la adicción de diferentes reactivos químicos y seguidamente se visualizó las diferentes reacciones de coloraciones o precipitación. Se obtuvieron resultados positivos de forma variada para cada ensayo químico entre ellos: alcaloides, esteroles y compuestos fenólicos para los extractos de hojas, mientras que en los extractos de semillas se determinó alcaloides, esteroles, compuestos fenólicos, quinonas y lactonas sesquiterpénicas (tabla 8 y tabla 9)

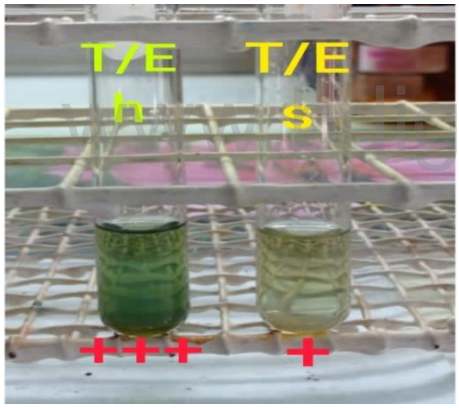
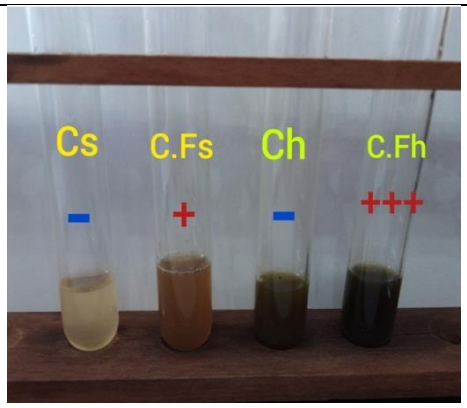
Tabla 8. Tamizaje fitoquímico

Prueba	Extracto Hojas	Extracto semillas
Alcaloides: Reactivo de Dragendorff	+++	++
Reactivo de Wagner	-	-
Reactivo de Mayer	-	-
Triterpenos / Esteroles Liebermann-Burchard	++ verde	+ Ligero verde
Compuestos Fenólicos Prueba del $FeCl_3$	+++ verde-negro	+ Ligeramente verde
Saponinas Espuma	-	-
Taninos Ensayo de la gelatina	-	-
Flavonoides Prueba de Shinoda	-	-
Cumarinas Fluorescencia UV	-	-
Antraquinonas NH_4OH concentrado	-	-
Quinonas capsulas NH_4OH concentrado	-	+ Ligeramente rojo
Lactonas Sesquiterpénicas Prueba de Baljet	-	+ ligero cambio
Glucósidos cardiotónicos Prueba de Legal	-	-

www.bdigital.ula.ve

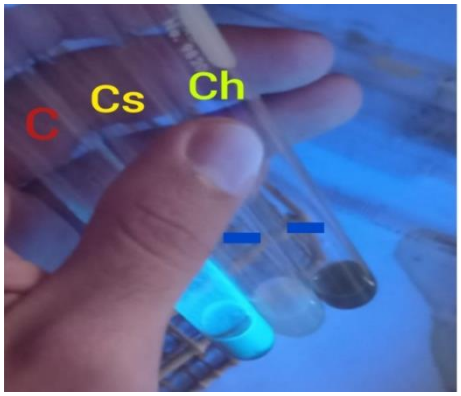
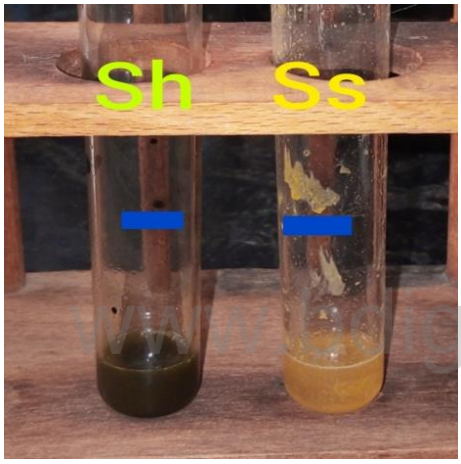
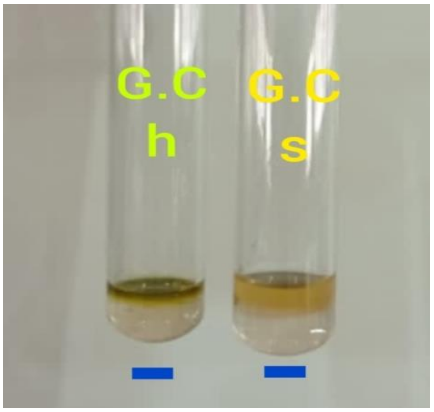
Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tabla 9. Pruebas químicas

	Metabolitos: Alcaloides **Prueba:** Dragendorff, Wagner y Mayer. **Reporte:Positivo para Dragendorff en extractos de hojas y semillas.** Dh=Dragendorff hojas Wh=Wagner hojas Mh=Mayer hojas Ds= Dragendorff semillas Ws=Wagner semillas Ms=Mayer semillas
	**Metabolitos:**Triterpenos y Esteroles. **Prueba:** Liebermann/Burchard **Reporte:Positivo para Esterolesen extractos dehojas y semillas.** T/E h= Triterpenos y Esteroles en hoja. T/E s= Triterpenos y Esteroles en semilla +++=positivo += ligero positivo
	**Prueba:**Compuestos Fenólicos ($FeCl_3$) **Metabolitos:** Fenoles **Reporte:Positivo para fenoles en hojas y semillas** C.F s= Compuestos fenólicos semilla. C.F h= Compuestos fenólicos hojas

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

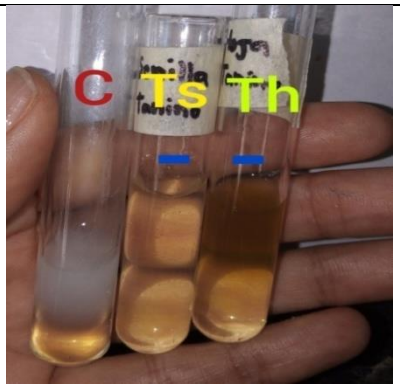
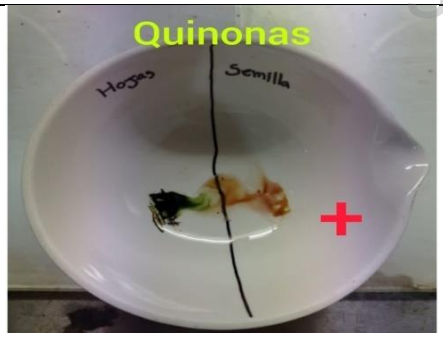
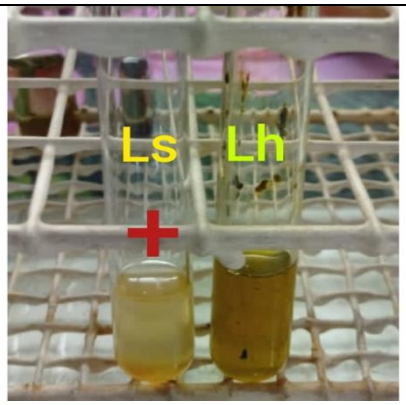
Tabla 9 (Continuación). Pruebas químicas

	**Metabolitos:** Cumarinas **Prueba:** Fluorescencia UV **Reporte:** **Negativo** **C**= Control **Cs**=Cumarina en semillas **Ch**=Cumarina en hojas
	**Metabolito:** Saponinas **Prueba:** Espuma **Reporte:** **Negativo** **Sh**= Saponina en hojas **Ss**= Saponinas en semilla
	**Metabolitos:** Glicósidos Cardiotónicos. **Prueba:** Legal **Reporte:** **Negativo** **G.C h**=Glicosidó cardiotónico en hoja **G.C s**= Glicosidó cardiotónico en semilla

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tabla 9 (Continuación). Pruebas químicas

	**Metabolitos:** Taninos **Prueba:** Ensayo de la Gelatina **Reporte:** **Negativo** C**= Control** **Ts=** Taninos en semilla **Th=**Taninos en hojas
	Metabolitos: Flavonoides **Prueba:** Shinoda **Reporte:** **Negativo** Sh= Shinoda en hojas Ss= Shinoda en semillas C= Control
	**Metabolitos:** Quinonas **Prueba:** NH_4OH concentrado **Reporte:** **Positivo para los extracto de semilla**
	**Metabolitos determinados:** lactonas sesquiterpénicas **Prueba:** Reacción de Baljet **Reporte:** **Positivo para el extracto de semilla.** Ls= Lactona en semilla Lh=Lactona en hojas

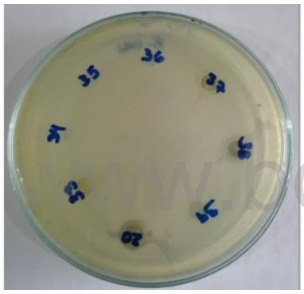
www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

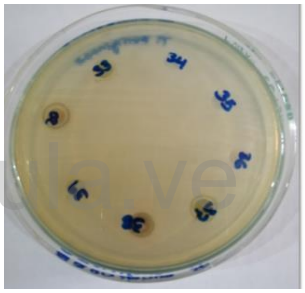
Resultados obtenidos de la Actividad Antibacteriana en los extractos metanólicos de hojas y semillas de la especie *Carica papaya*

La actividad antibacteriana realizada mediante el método de difusión en agar (Kirby-Bauer) con una concentración de 10.000 ppm en los extractos metanólicos de hojas y semillas obtuvieron los siguientes resultados: En las hojas presentaron acción antibacteriana sobre cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (27853), *Klebsiella pneumoniae* (23357) *y Escherichia coli* (25992), con un halo de inhibición de 7mm respectivamente (Figura 9)

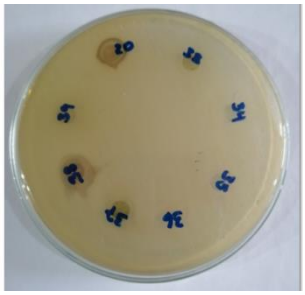
Mientras que para las semillas presentaron actividad sobre cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (27853) *y Escherichia coli (25992),* igualmente con un halo de inhibición de 7mm (Tabla 10)



E.coli



P.aeruginosa



K. neumoniae

Figura 9. Halos de inhibición de, *E. coli P. aeruginosa* y *K. neumoniae* correspondiendo el #33 para los extracto de hojas y el #34 para los extracto de semillas

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Tabla 10.Actividad Antibacteriana

Cepas bacterianas	Extractos de Hojas	Extracto de semillas
Staphylococcus aureus*ATCC*(25923)	**0mm**	**0mm**
Enterococcus faecalis* ATCC*(19433)	**0mm**	**0mm**
Pseudomonas aeruginosa* ATCC*(27853)	**7mm**	**7mm**
Klebsiella pneumoniae* ATCC *(23357)	**7mm**	**0mm**
Escherichia coli* ATCC *(25992)	**7mm**	**7mm**

Fuente: Uzcátegui y Buitrago, 2022

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Discusiones

Es importante señalar que las plantas poseen efectos medicinales, los cuales son el resultado de la combinación de metabolitos secundarios. En esta investigación se obtuvieron por el proceso de maceración los extractos de las hojas y semillas de la especie *Carica papaya*, luego se realizó el análisis fitoquímico a través de varias pruebas químicas cualitativas, que evidenciaron la presencia de compuestos como: alcaloides, esteroles y compuestos fenólicos en los extractos metanólicos de las hojas. Mientras que en los extractos metanólicos de las semillas, se detectaron alcaloides, esteroles y compuestos fenólicos, pero además se confirmó la presencia de quinonas y lactonas sesquiterpénicas. Estos resultados se pueden comparar con los obtenidos por Ogidi y cols (2022), que reportaron la presencia de compuestos bioactivos en los extractos de hojas de manera similar como los alcaloides, esteroles y compuestos fenólicos y no encontrados como los glucósidos, taninos, flavonoides y saponinas.

www.bdigital.ula.ve

Asimismo, los compuestos observados de la especie *C. papaya* en estudio fueron similares a los mencionados por Cyuzuzo, Nsanzimana y Heny (2020), que evidenciaron la presencia de alcaloides, esteroides y derivados fenólicos en extractos metanólicos de hojas de *Carica papaya.*

Así también Nabil y Hajj (2021) analizaron el extracto de semillas con diferentes solventes como metanol, etanol y cloroformo y evidenciaron la presencia de flavonoides, terpenoides, saponinas, alcaloides, esteroles, quinonas, antocianinas, taninos y fenoles en los extractos metanólicos, presentando así similitud con los compuestos bioactivos de los extractos de la semilla en esta investigación los cuales fueron alcaloides, esteroles, quinonas y compuestos fenólicos.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Por otra parte, en la investigación propuesta por Ashish y cols (2021) en cuanto a la actividad antibacteriana en extractos de hojas y semillas utilizando el método de difusión en disco, mostraron sensibilidad frente a bacterias como *E. coli, K. pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Con respecto al presente trabajo hubo relación con *E. coli y K. pneumoniae* con un halo de inhibición de 7mm en cada una.

En cuanto a los resultados de la actividad antibacteriana por el método de difusión en pozos de agar, Ogidi y cols (2022) en el extracto metanólico con una concentración de 20 µl/mL revelaron en las hojas de *C. papaya* sensibilidad antimicrobiana frente a bacterias Gram positivas como *Staphylococcus* sp y Gram negativas como *Shigella* sp,*Vibrio* sp y *Escherichia coli*. Es importante señalar, que esta investigación solo coincide con la sensibilidad frente a *Escherichia coli* con un halo de inhibición de 7mm.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El estudio del tamizaje fitoquímico de los extractos metanólicos de las hojas reveló la presencia de compuestos como alcaloides, esteroles y compuestos fenólicos

En los extractos metanólicos de las semillas, se detectaron alcaloides, esteroles, compuestos fenólicos, pero además, la presencia de otros metabolitos como las quinonas y lactonas sesquiterpenicas.

www.bdigital.ula.ve

Por otra parte, los extractos de las hojas mediante el método de difusión en agar (Kirby-Bauer) con una concentración de 10.000 ppm, presentaron sensibilidad antibacteriana a *Pseudomonas aeruginosa* (27853) *Klebsiella pneumoniae* (23357) y *Escherichia coli* 25992) cada uno con un halo de inhibición de 7mm.

En los extractos de las semillas mediante el método de difusión en agar (Kirby-Bauer) con una concentración de 10.000 ppm se encontró actividad frente a las cepas bacterianas *Pseudomonas aeruginosa* (27853) y *Escherichia coli* (25992) cada uno con un halo de inhibición de 7mm. Por tanto, se puede concluir que la actividad antibacteriana se debe a la presencia de compuestos bioactivos.

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Recomendaciones

Realizar la separación e identificación de metabolitos secundarios de los extractos de hojas y semillas a través de técnicas como cromatografía de columna, cromatografía de gases-espectrofotometría de masas entre otras

Evaluar la actividad antioxidante y antifúngica presente en los metabolitos secundarios de los extractos de hojas y semillas de la especie *Carica papaya* L.

Realizar estudios de tamizaje fitoquímico en otras partes de la especie *Carica papaya* tales como flores, pulpa, corteza y látex.

Utilizar una cantidad significativa de material vegetal para la extracción; de esta manera, garantizar la obtención de un mejor resultado en las pruebas químicas correspondientes.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

REREFENCIAS BIBLIOHEMEROGRAFICAS

Alos, J. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos, una crisis global. ***Elsevier***, 33 (10): 1-8.

Amaguaña, F. y Churuchumbi, E. (2018). *Estandarización fitoquímica del extracto de caléndula* (*Calendula officinalis)*. (Trabajo de investigacion). Universidad Politécnica Salesiana Sede Quito, Ecuador.

Anon, (2003). Determination of minimun inhibitory concentration (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. ***Clinical Microbiology and Infection***, 9, 1.

Ashish, B., Minakshee, G., Wrushali, A., Bhushan, R., Jagdish, V. y Ravindra, L. (2021). Morphology, phytochemistry and pharma-cological aspects of *Carica papaya*, and review.GSC ***Biological and Pharmaceutical Sciences***, 14 (03), 234-248.

Benitez, C. y Hernández, A. (2013). *Renovación del cultivo de lechosa (Carica papaya) en la escuela bolivariana La Playa parroquia Carache estado Trujillo* (Trabajo de investigación). Universidad de los Andes, Trujillo.

Bruneton, J. (2002). ***Farmacognosia***: ***Fitoquímica Plantas Medicinales***. Zaragoza-España: Editorial Acribia S.A.

Calderón, G. y Cepeda, R. (1999). ***El cultivo de la Papaya***. Bogota-Colombia. Edicion Produmedios.

Carvajal, L., Uribe, Y., Sierra, N., y Rueda, D. (2009). Análisis fitoquímico preliminar de hojas, tallos y semillas de Cupatá (Strych nos Schultesiana Krukoff). ***Colombia Forestal****, 12*, 161-170.

Carvalho, F. (2013). e- Monograph of Caricaceae. Recuperado de: http://herbaria.plants.ox.ac.uk/bol/caricace

Cervantes, E. García, R. y Salazar, P. (2014). Características generales del *Staphylococcus aureus.* ***Rev Latinoam Patol Clin Med Lab,*** 61 (1), 28-40.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Cortez, E., Alvarado, L. y Fonseca, R. (2017). ***Flora de Guerrero Nº 76: Caricaceae y Theophrastaceae***. Mexico D.F: Editorial Las prensas de la ciencia.

Cubero, M. (2015). *Epidemiologia molecular, factores de virulencia y caracterización de los mecanismos de resistencia de Klebsiella pneumoniae*. (Trabajo de investigación). Universidad de Barcelona, España.

Cyuzuzo, C., Nsanzimana, J. y Heny, A. (2020). Phytochemical Screening and Antimicrobial Activities of Methanolic and Aqueous Leaf Extracts of *Carica papaya* Grown in Rwanda***. Molecular and Cellular Biomedical Science***, 4 (1), 39-44.

Domínguez, X. (1979). ***Métodos de investigación fitoquímica***. Editorial Limusa. 280 pág.

Díaz, M., Rodríguez, C. y Zhurbenko, C. (2010).Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad. ***Revista Cubana de Higiene y Epidemiología***, 48 (2) 2-35.

www.bdigital.ula.ve

Espinosa, E., Gámez, A., Ávila, M., Palemon, F. y Hernández, J. (2018).Distribución geográfica potencial de papaya silvestre cultivada en México. ***Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas***, 9 (7) 1377-1388.

Flores, J., Niño, G., Báez, J., García-Alanís, K., Gallardo, C. y Castillo, S. (2018). Evaluación antimicrobiana, antioxidante y la composición nutricia de subproductos bioprocesados de *Carica papaya* L. ***Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología de Alimentos****,* (3), 145-150.

Garcia,R.,Cruz, F.,Alarcón, A. y Gallegos M (2019).Análisis fitoquímico cualitativo de los extractos acuosos de *Thalassia testudinum* banksex köning et sims de la localidad de Champotón, Campeche, México, durante el ciclo anual 2016-2017. ***Rev. Polibotánica*** (48) 151-168DOI: 10.18387/polibotanica.48.12

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

González, A. (2004). *Obtención de aceites esenciales y extractos etanólicos del Amazonas.* (Trabajo de investigación). Universidad Nacional de Colombia. Recuperado de: https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/2800

González, Y. (2011). Taninos de diferentes especies vegetales en la prevención del foto envejecimiento. ***Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas***, 20(1), 16-20.

Gupta, D., Khare, S. y Laha, A. (2004). Antimicrobial properties of natural dyes against Gram negative bacteria Coloration. ***Technology***, 120: 167-171

Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2010).***Metodología de la investigación***. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana.

Hurtado, J. (2010). ***El proyecto de investigación comprensión holística de la metodología y la investigación***. Venezuela: Ediciones Quirón.

Juárez, I. (2013). *Carica papaya*: una planta con efecto terapéutico. ***Horizonte Sanitario***, 12 (2), 35-36.

www.bdigital.ula.ve

Keat, B., Jeng, N., Azizi, J. y Yeong, K. (2021). Chemical Composition, Antioxidant and Cytoprotective Potentials of *Carica papaya* Leaf Extracts: A Comparison of Supercritical Fluid and Conventional Extraction Methods. ***Molecules***, 26 (5) 1489OI:10.3390/molecules26051489

Kumar, M., Sonter, S., Mishra, S., Kumar, D. y Kumar, P. (2020). Antioxidant, antibacterial activity, and phytochemical characterization of *Carica papaya*flowers.***Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences***, 23 (9) 2-11 DOI: https://doi.org/10.1186/s43088-020-00048-w

Lamarque, A., Zygadlo, J., Labuckae, D., Lopez, L., Torres, M. y Maestri, D. (2008). ***Fundamentos teóricos prácticos de química orgánica***. Cordoba-Argentina: Editorial Brujas

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Marcano, D., y Hasegawa, M. (2002). ***Fitoquímica orgánica***. Caracas: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 440 pág.

Montero, M. (2012). *Pseudomonas aeruginosa multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos*. (Trabajo de investigación). Universidad Autonoma de Barcelona, España.

Murray, P., Rosenthal, K. y Pfaller, M. (2009). ***Microbiología Médica***. Barcelona-España: GEA Consultaría editorial S. L.

Nabil, Q., Hajj,A (2021) in vitro evaluation of antimicrobial and antioxidant activity of carica papaya l. seeds grown in the republic of yemen. ***Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences,*** 2(92-102)

Nwofia, G., Ojimelukwe, P. y Eji, C. (2012). Chemical composition of leaves, fruit pulp and seeds in some*Carica papaya* L. morphotypes.***Int. J. Med. Arom. Plants*** 2 (1), 200-206.

Ogidi, O., Tobia, P., Ijere, D., Akpan, U., Omu, O., Carbom, H. y Iyosay, A. (2022). Investigation of bioactive compounds and antimicrobial sensitivity of papaya (*Carica papaya*) leave extracts against morbid microorganisms. ***Journal of Applied Pharmaceutical Research***,10 (1), 21-28.

Organización Mundial de la Salud. (2020, Octubre 13). Resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: https://www.who.int/es/new-room /fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

Pujol, A., Tamargo, B., Salas, E., Calzadilla, C., Acevedo, R. y Sierra, G. (2020). Phytochemical screening of extracts obtained from the *Sapindussaponaria* L. plant that grows in Cuba. ***Latin American Journal of Biotechnology and Life Sciences*****,** 5 (3) 1-6. DOI: 10.21931/RB/202 0.05.03.7

Ramírez, L. y Marín, D. (2009). Metodologías para evaluar *in vitro* la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal. ***Scientia et Technica***, (42): 263–268.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

Rengifo, R. (2013). Cuantificación de flavonoides en el extracto etanólico de propóleos. ***Pharmaciencia***. 1(2): 51-56.

Ringuelet, J. y Viña, S. (2013). ***Productos naturales vegetales***. Buenos Aires, Argentina: Editorial de la Universidad de la Plata.

Rodríguez, G. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. ***Salud Publica de México***, 44 (5), 465-472.

Salazar, R., Pérez, L., López, J., Alanís, B. y Waksman, N. (2011).Antimicrobial and antioxidant activity of plants from northeastern Mexico. ***Complemento basado en Evid Alternat Based Med***, 22 (3) 2-6.Doi: 10.1093/ecam/nep127

Sánchez, E., Castillo, S. y García, P. (2016). Actividad antibacteriana. En C. Rivas, M. Oranday y M.Verde (comp.) *Investigación en plantas de importancia médica* (77-100).Barcelona, España: Omnia Science.

Santamaría, C., Martin, A. y Astorga, F. (2015). Extractos vegetales aplicación para la reducción del estrés. ***Revista NutriNews*** (2)1-102.

www.bdigital.ula.ve

Sharma, S., Mitra, S. y Saran, S. (2016). Papaya production in India history, present status and future prospects.***International Society for Horticultural Science***. DOI:10.17660/ActaHortic.2016.1111.13

Sierra, E. y León, M. (2019). Terapia antibacteriana: Origen y Evolución en el tiempo. ***Revista Medica Electrónica***, 41 (5) 1300-1308

Tamayo, R., Verdecia, A., y Mojera, I. (2011). Tamizaje Fitoquímico de los extractos alcohólicos, etéreo y acuosos de las hojas y tallo de la *Isocarpha cubana* B. ***Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal****, 15*(3), 68-74.

Velasco, J., Araque, M., Araujo, E., Longa, A., Nieves, B., Ramírez, A., Sánchez, K. y Velazco, E. (2008). **Manual práctico de bacteriología clínica**. Venezuela: Venezolana C. A.

Velasco, J., Rojas, J., Salazar, P., Rodríguez, M., Díaz, T., Morales, A y Rondón M. (2007). Antibacterial activity of the essential oil of *Lippia*

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)

oreganoides against multiresistant bacterial atrains of nosocomial origin. ***Natural Product Communications***, 2, 85-88

Winn, W., Stephen A., Janda, W., Koneman, E. Gary, W., Schreckenberger, W. Y Woods, G. (2008).***Koneman diagnóstico microbiológico: texto y atlas en color***. Buenos Aires, Argentina: Editorial Panamericana.

Yogiraj, V., Kumar, P., Singh, C., Goyal, A. y Vyas, B.(2014).*Carica papaya* Linn: An Overview.***International Journal of Herbal Medicine****,* 2 (5), 01-08.

www.bdigital.ula.ve

Atribución - No Comercial-Compartir Igual 3.0 Venezuela (CC BY - NC - SA 3.0 VE)