

# ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS EXTRACTOS POLARES DE TRES ESPECIES DE *Solanum*: *S. hypomalacophyllum* Bitter, *S. mamosum* L y *S. sycophanta* Dunal et DC DE VENEZUELA

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE POLAR EXTRACTS FROM THREE SPECIES OF *Solanum* *S. hypomalacophyllum* Bitter, *S. mamosum* L and *S. sycophanta* Dunal et DC. FROM VENEZUELA

Alarcón Pineda, Libia del Valle\*; Peña Rangel, Alexis Eduardo\*\*; Usubillaga del Hierro, Alfredo Nicolás\*\*\*; Velasco, Yudith\*\*\*\*

Universidad de Los Andes

### Resumen

En este estudio se informa sobre la actividad antibacteriana de tres especies de *Solanum*, recolectadas en los Andes venezolanos. La actividad antibacteriana se midió mediante el método de difusión en agar usando bacterias y levaduras de referencia internacional para comparación. Los extractos hidroalcohólicos de raíces, tallos y hojas de *S. mamosum* L. mostraron actividad con una CIM de 420, 260 y 120 mg / ml contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). *S. aureus* resistente a metilina SARM 525, solo los tallos y las hojas fueron activos y mostraban una CIM de 180 y 90 mg / ml, respectivamente. El extracto butanólico crudo de los frutos verdes (MDA) de *S. hypomalacophyllum* Bitter mostró actividad contra SARM 525, con una CIM de 30 mg / ml. Por otro lado, la desacetoxi-solafilidina (3) fue activa con un CIM de 20 mg / ml. Con respecto a la actividad antifúngica, MDA y el compuesto 3 presentaron actividad contra *Candida crusei* (ATCC 6258), pero MDA (CIM 25 mg / ml) se comportó mejor que el compuesto 3, lo que significa que la actividad de MDA está asociada al sinergismo. Los extractos de *S. sycophanta* Dunal et DC no fueron activos.

**Palabras clave:** *Solanum hypomalacophyllum* Bitter, *S. sycophanta* Dunal et DC., *S. mamosum* L., Actividad Antibacteriana-Antimicótica, Alcaloides esteroidales.

### Abstract

In this study antibacterial activity of three species of *Solanum*, collected in the Venezuelan Andes is reported. Antibacterial activity was measured by the diffusion in agar method using bacteria and yeasts of international reference for comparison. Hydroalcoholic extracts of roots, stems and leaves of *S. mamosum* L. showed respectively a CIM of 420, 260 and 120 mg/ml of activity against *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). If *S. aureus* was resistant to metilina SARM 525 only stems and and leaves were active and showed CIM of 180 and 90 mg/ml respectively. A crude butanolic extract of the green berries (MDA) of *S. hypomalacophyllum* Bitter showed activity against SARM 525, with CIM of 30 mg/ml. On the other hand desacetoxi-solafilidine (3) was active with a CIM of 20 mg/ml. Regarding antifungic activity MDA and compound 3 presented activity against *Candida crusei* (ATCC 6258), but MDA (CIM 25mg/ml) performed better than compound 3, which means that activity of MDA is associated to synergism. *Solanum sycophanta* extracts were not active.

**Key Word:** *Solanum hypomalacophyllum* Bitter, *Solanum sycophanta* Dunal et Dc. y *Solanum mamosum* L., Antimycotic -Antibacterial Activity, Steroidal alkaloids.

**Recibido:** 26/05/2017 - **Aprobado:** 17/05/2018

\*Farmacéutico egresada de la Universidad de Los Andes, con estudios de Postgrado en Química Aplicada (MSc). Facultad de Ciencias ULA-Mérida. Profesora Agregada adscrita al Departamento de Biología y Química del Núcleo Universitario Rafael Rangel (NURR-ULA-Trujillo). Ha realizado trabajos de investigación y publicado artículos científicos en el área de los productos naturales (fitoquímica). E-mail:libialarcon@ula.ve (... pág. 80)

## Introducción

La familia Solanaceae están muy bien representadas en la flora de Venezuela, esta forma un grupo de plantas de relativa importancia por su diversidad florística, estando constituida por 32 géneros y alrededor de 215 especies (Benítez, 1997). Desde el punto de vista farmacológico, el género *Solanum* posee gran importancia, ya que desde la antigüedad existen numerosas referencias acerca de su uso en la medicina popular (Hartwell, 1970).

Este género se caracteriza principalmente, por su alto contenido en alcaloides esteroidales dentro de los que destacan los del núcleo solanidina, espirosolano, solacongestidina, solanocapsina y jurubidina (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006; Pérez & Rojas, 2013). Generalmente también contienen saponinas del tipo esteroideal (Hostettmann & Marston, 1995; Mohan, Jaiswal., & Kasutre, 2009; Álvarez, Pérez, Gonzalez, Navarro, Villarreal, & Olson, 2001), flavonoides (Alves, De Silva, Alves, De Carvalho, Braz-Filho, & Agra, 2004). En menor proporción se han encontrado terpenos (Kusano & Beisler, 1973), y aceites esenciales (Grierson & Afolayan, 2007; Pérez, Rojas, Arias, Carmona, & Usubillaga, 2010).

El desarrollo de drogas antimicrobianas revolucionó la medicina. Sin embargo, la evolución natural de los organismos vivos provoca la adaptación de los microorganismos a condiciones adversas con el desarrollo de la resistencia. Por otra parte, el mal uso de los antibióticos existentes, ha contribuido al desarrollo de la resistencia debido a su uso como terapias de fiebres de origen indeterminado, dosis inadecuadas, uso abusivo del antibiótico, así como la falta de datos bacteriológicos adecuados.

De la misma manera, la aparición de resistencia antimicótica se atribuye principalmente, al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, a la profilaxis antifúngica y al incremento de pacientes inmunocomprometidos (infecciones por virus de inmunodeficiencia humana, con trasplantes o cáncer; o con múltiples dispositivos invasivos como catéteres centrales, sondas vesicales, respirador, entre otros) (Goodman, Hardman, Limbird, Molinoff, & Ruddon, 1996). Es así que actualmente la búsqueda de antimicrobianos se ha ampliado a un gran número de organismos, encontrándose con mayor abundancia estudios de extractos o metabolitos del reino vegetal (Peña, Alarcón, & Usubillaga, 2015).

Peña y col., (2015), han realizado una revisión del género *Solanum* como fuente de antimicrobianos, encontrando que los organismos sensibles a extractos de algunas especies del *Solanum*, son predominantemente bacterias Gram positivas, sobre saliendo bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Streptococcus pyogenes*, no obstante también se observa actividad frente a bacterias Gram negativas pertenecientes a los géneros *Pseudomonas*, *Escherichia* y *Salmonella*. Las concentraciones inhibitorias mínimas CIM para los extractos van desde 9,6 µg/ml hasta 200 mg/ml. Aunque hay pocos estudios que determinan el posible mecanismo de acción de los metabolitos o extractos, la actividad antimicrobiana parece obedecer a mecanismos de desestabilización de la membrana plasmática, con aumento de su permeabilidad. Esta propiedad es dependiente del pH del medio (Peña, Alarcón, & Usubillaga, 2015).

Es importante destacar que algunos autores consideran de poca importancia los reportes de actividad antimicrobiana a

concentraciones mayores a 1000µg/ml para extractos y a 100µg/ml para compuestos puros, mientras que concentraciones que estén por debajo de 100 µg/ml para extractos y 10 µg/ml para compuestos se consideran muy efectivos (Ramírez & Marín, 2009).

En relación a los estudios previos realizados en las especies objeto de estudio, de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum* Bitter se aisló la desacetoxisolafilidina, un alcaloide esterooidal, el cual reporto actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* con una CIM 12,5 mg/ml y 17,5 mg/ml, respectivamente (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006), no obstante la actividad antimicótica no fue evaluada. Extractos polares de las hojas del *S. mamosum* L mostraron actividad moderada contra *Streptococcus pneumoniae* (Caceres, Alvarez, Ovando, & Samayoa, 1991), el resto de las estructuras vegetales de la planta no han sido estudiados, los extractos de las partes aéreas del *S. sycophanta* Dunal et DC, fueron evaluados frente *Saccharomyces cerevisiae* (Niño, Morales, Batero, Correa, & Mosquera, 2007) no se encontraron estudios destinados a evaluar la actividad de otras estructuras vegetales de la especie, ni la actividad antibacteriana.

En el presente estudio se plateo la evaluación de la actividad antimicrobiana de las diferentes estructuras vegetales de las especies *S. hypomalocophyllum* Bitter, de *S. mamosum* L y *S. sycophanta* Dunal et DC en Venezuela, a fin de constatar datos con estudios previos realizados con especímenes ubicados en otras zonas geográficas, también se pretendió evaluar el potencian antimicrobiano de extractos de estructuras vegetales de las mismas especies, no estudiadas anteriormente.

## Materiales y Métodos.

La especie *Solanum hypomalocophyllum* Bitter fue colectada en el Valle del río Mucujun por encima de los 2.500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m), a pocos kilómetros de la ciudad de Mérida Venezuela. *Solanum sycophanta* Dunal et DC., fue colectada a 2.500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m), en la vía Panamericana, sector denominado la Chorrera, a 13 Km de la carretera Mérida – Jají, a los alrededores de la posada turística La Haciendita; mientras que *Solanum mamosum* L. fue colectada a 2.500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m), en la carretera vía Granja la Salesiana en la Parroquia Alto Barinas. Sector la Aurorita. Municipio Barinas. Estado Barinas. Las especies fueron determinadas por un experto botánico, y un voucher espécimen fue depositado en el herbario “Doctor Luis Ruiz Terán” de la Facultad de Farmacia y Bionálisis de la Universidad de los Andes, Mérida- Venezuela.

### Extracción del material vegetal.

Los frutos verdes de *S. hypomalocophyllum* Bitter fueron separados de sus tallos y hojas, lavados, secados, pesados y molidos en un molino de martillos, posteriormente prensados en una prensa hidráulica hasta la obtención del jugo. Este jugo fue sometido a tres extracciones líquido-líquido sucesivas con hexano y posteriormente con butanol saturado de agua, el extracto butanólico fue secado a presión reducida en un rotavapor y recuperado en metanol (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006). El material vegetal de *S. sycophanta* Dunal et DC y de *S. mamosum* L fueron sometidos a extracción continua en equipo de soxhlet, empleando como solvente una mezcla MeOH:H<sub>2</sub>O (70:30), durante 1,5 horas, a una temperatura de 50°C, el procedimiento se realizó tres veces, para

Tabla 1  
Partes de la planta y tipo de extractos empleadas en la evaluación microbiológica de las especies *Solanum hypomalocophyllum*, *S. mamosum*, y *S. sycophanta*.

Especie	Extracto	Parte de la planta utilizada
<i>Solanum hypomalocophyllum</i> Bitter ex Prittier	Butanol saturado de agua	Frutos verdes
<i>S. mamosum</i> L	MeOH:H <sub>2</sub> O (70:30)	raíz
		tallo
		frutos verdes
		frutos maduros
		hojas
<i>S. sycophanta</i> Dunal et DC	MeOH:H <sub>2</sub> O (70:30)	raíz
		Corteza

Fuente propia

asegurar el agotamiento del material vegetal. Los extractos fueron concentrados a presión reducida en un rotavapor y colocados en la estufa a 40° hasta total sequedad (Pérez, 2011).

En la tabla 1 se detallan las partes de la planta de cada especie, empleadas para la elaboración de los diferentes extractos de cada una de las especies evaluadas, así como los sistemas de solventes empleados en la elaboración de cada uno de los extractos.

#### Metabolitos evaluados para actividad antifúngica.

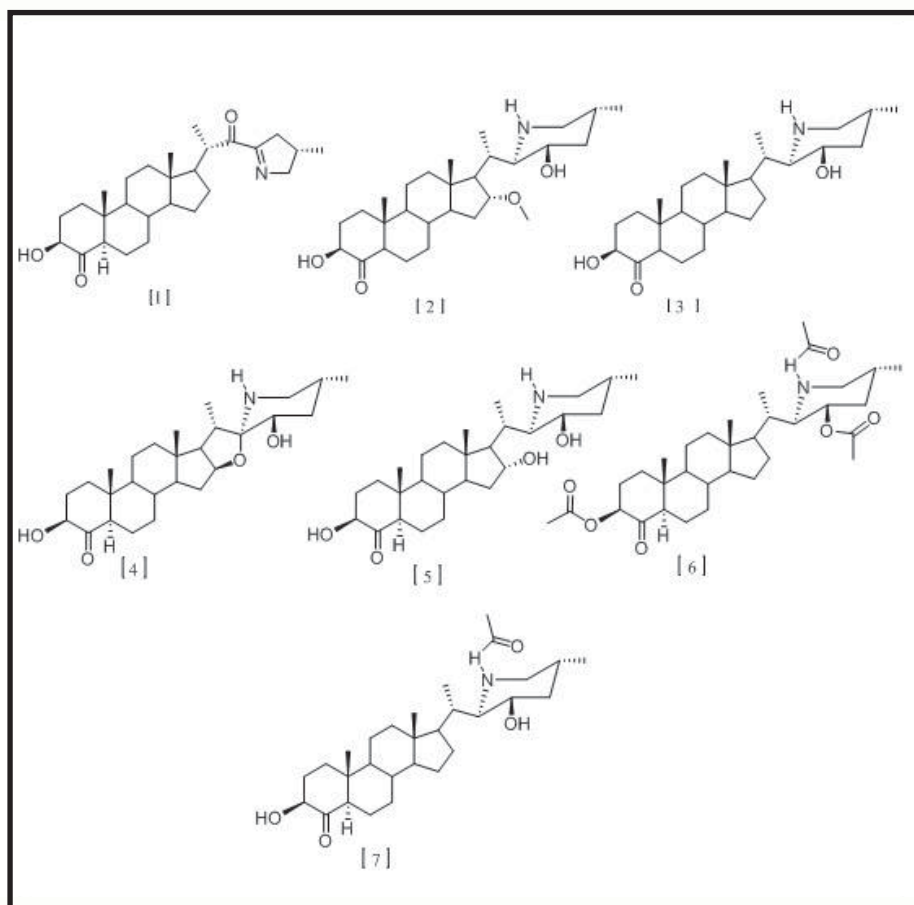
Se evaluó la actividad antifúngica de cinco alcaloides esteroidales aislados previamente del *S. hypomalocophyllum* Bitter, así como dos derivados obtenidos por hemisíntesis a partir de desacetoxi-solafilidina [3]. El aislamiento e identificación de los cinco alcaloides esteroidales solamaladina [1], solafilidina [2], desacetoxi- solafilidina [3], espiro-solafilidina [4], desacetil-solafilidina [5] y el derivado triacetilado de la desacetoxi-solafilidina [6] y el N-acetilado de la desacetoxi-solafilidina [7] fue realizada

en base al procedimiento aplicado por Alarcón, Usubillaga, & Velasco (2006). En la figura 1 se muestran los alcaloides evaluados.

#### Actividad antimicrobiana.

Para la evaluación de la actividad antimicrobiana se empleó el método de difusión en agar con discos, el cual se realizó en el Laboratorio de Síndromes Gastrointestinales y Urinarios (SGU) “Lic. Luisa Vizcaya”, del Departamento de Microbiología y Parasitología, de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes. Se determinó la actividad contra bacterias y levaduras de referencia internacional: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 23357), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212 y ATCC 19433), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Candida albicans* (CDC-B385) y *Candida krusei* (ATCC 6258) y una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). El protocolo experimental para los extractos y compuestos puros solubles en solventes orgánicos, se

Figura 1. Compuestos evaluados como posibles agentes antimicrobianos. 1=solamaladina, 2=solafilidina; 3=desacetoxisolafilidina, 4=espirosolafilidina, 5=desacetilsolafilidina, 6= triacetato de la desacetoxi-solafilidina, 7= N-acetato de la desacetoxi-solafilidina.



realizó según la metodología señalada por (Peña, y otros, 2012).

## Resultados y discusión.

### Actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana fue ensayada contra bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y dos especies de levadura pertenecientes al género *Candida*. Estos microorganismos son morfológicamente y fisiológicamente diferentes, los resultados obtenidos son representativos de la actividad antibacteriana de los extractos hidroalcohólicos de las especies *S.*

*hypomalocophyllum* Bitter, *S. mamosum* L., *S. sycophanta* Dunal et DC. La tabla 2 muestra la actividad antimicrobiana del extracto hidroalcohólico de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum* Bitter, de los extractos hidroalcohólicos de la raíz, tallo, frutos verdes, frutos maduros y hojas del *S. mamosum* L. y de los extractos hidroalcohólicos de la raíz y la corteza del *S. sycophanta* Dunal et DC.

El extracto butanólico de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum* mostró actividad antibacteriana contra las bacterias Gram positivas (*S. aureus* y *E. faecalis*),



con una CIM de 280 mg/ml, para ambos microorganismo, la actividad antimicrobiana del extracto etanólico de estos frutos fue evaluada en un estudio previo y no se observó actividad (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, Contribución al estudio de los alcaloides esteroidales del *Solanum hypomalacophyllum* Bitter y del *Solanum sycophanta* Dunal et DC., 2006), esto podría deberse a que al emplear butanol saturado de agua en el proceso de extracción aumenta la afinidad por otros compuestos como las saponinas, metabolitos secundarios a los cuales se le ha reportado actividad antibacteriana (He, y otros, 1994; Zamilpa, Tortoriello, Navarro, Delgado, & Alvarez, 2002; Gonzales, Zamilpa, Marquina, Navarro, & Alvarez, 2004; Kouadio, Chatigre, & Dosso, 2014; Peña, Alarcón, & Usubillaga, 2014).

Por su parte los extractos hidroalcohólicos de las raíces, tallos y hojas del *S. mamosum* L. mostraron actividad contra *S. aureus* con una CIM de 420, 260 y 120 mg/ml respectivamente, mientras que contra SARM (N° 525), sólo los extractos de tallos y hojas mostraron actividad con una CIM de 180 y 90 mg/ml respectivamente, estos resultados indican que los compuestos que ejercen la actividad antibacteriana se encuentran presentes sólo en las raíces, en los tallos y en las hojas de la planta, estudios previos reportan resultados negativos contra *S. aureus* en extractos de hojas de esta misma especie (Caceres, Alvarez, Ovando, & Samayoa, 1991), no obstante estos resultados pueden deberse a diferencias en la concentración de los metabolitos de la planta, en la química de estos metabolitos, ambos relacionados con la época de recolección de la planta, a las condiciones geográficas entre otras (Woodhead, 1981; Akula & Ravishankar, 2011).

Se observó mayor sensibilidad a la cepa SARM (N° 525) para extracto de hojas,

hecho importante tomando en cuenta que SARM (N° 525) es un bacteria involucrada en enfermedades nosocomiales, la actividad pudiese atribuirse al alto contenido de flavonoides, ya que existe un gran número de reportes de actividad antibacteriana contra cepas Gram-positivas en extractos de hojas de plantas, a partir de las cuales se han logrado aislar estos metabolitos (Asirvatham & Rangasamydhanabalan, 2008; Domínguez, Rodríguez, Escobar, Villalba, & Dutok, 2010; Sivapriya, Dinesha, Harsha, Gwoda, & Srinivas, 2011; Domínguez-Odio, Puente-Zapata, Pérez-Andrés, & Salas-Pérez, 2012; Al-Oqail, Hassan, Ahmad, & Al-Rehaily, 2012).

Como se puede observar en la tabla 3, la mezcla de alcaloides esteroidales (MDA) resultó activa contra SARM (N° 525) con una CIM de 30 mg/ml, también el compuesto desacetoxi-solafilidina [3] fue activo con una CIM de 20 mg/ml, el resto de los compuestos evaluados fueron inactivos. La actividad antibacteriana del compuesto [3] corrobora los resultados reportados por Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006, donde este mismo compuesto fue activo contra microorganismos Gram-positivos, este hallazgo nuevamente permite inferir que el mecanismo de acción por el cual este compuesto ejerce su acción bacteriana pareciera estar asociado a la inhibición de la síntesis del péptidoglicano, constituyente primordial de la pared celular (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006).

Los extractos de raíz y corteza de *S. sycophanta* Dunal et DC fueron los menos activos de las tres especies evaluadas, apenas se observó actividad frente a *S. aureus* con una CIM de 500 mg/ml y contra SARM (N° 525) con una CIM 450 mg/ml, no obstante es importante destacar que es el primer reporte de actividad antibacteriana para la raíz y corteza de la especie.

**Tabla 2.** Actividad antimicrobiana de los extractos hidroalcohólicos de algunas especies pertenecientes al género *Solanum*.

MO*	Zonas de Inhibición mm (discos de 6mm de diámetro)										CIM (mg/ml)									
	Extractos evaluados								Control positivo: compuestos de referencia											
	A	B	C	D	E	F	G	H	SXT	VA	GM	AZT	CEF	FLUC	VOR	A	B	C	F	H
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	10*	11*	15*	NA	NA	19*	NA	8*	44	-	-	-	-	-	280	420	260	120	500	
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	9*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	24	-	-	-	-	280	NE	NE	NE	NE	NE
<i>E. coli</i> ATCC 25922	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	30	-	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE

<i>K. pneumoniae</i> ATCC 23357	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42	-	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	35	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SARM (N° 525)	7,5*	NA	20,5*	NA	NA	NA	NA	21*	NA	8,5*	-	-	-	-	-	-	500	NE	180	90	450	NE
<i>C. albicans</i> CDC-B385	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	32	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	30	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Zona de inhibición (mm)\*: discos de 6mm de diámetro, NA: No activo, NE: no evaluado, SXT: Trimetoprim-Sulfametoxazol®, VA: Vancomicina®, GM: Gentamicina®, AZT: Aztreonam®, CEF: Cefepima®, FLUC: Fluconazol®, VOR: Vorcum®, SARM: *S. aureus* resistente a meticilina, MDA: Mezcla de alcaloides, B: Extracto hidroalcohólico de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum*, 1: Solamaladina, 2: Solafilidina, 3: Desacetoxi-solafilidina, 4: Espiro-solafilidina, 5: Desacetil-solafilidina, 3a: derivado triacetato de la desacetoxi-solafilidina, 3a-1: N-acetilado de la desacetoxi-solafilidina, CIM: Concentración inhibitoria mínima. MO: microorganismo.



**Tabla 3.** Actividad antimicrobiana del extracto hidroalcohólico y de algunos compuestos aislados a partir de los frutos verdes del *Solanum hypomalocophyllum*.

MO*	Zonas de Inhibición mm (discos de 6mm de diámetro)										CIM (mg/ml)											
	Muestras evaluadas										Control positivo: compuestos de referencia											
	MDA	B	1	2	3	4	5	6	7	S (23,75/1,25 mg)	X	VA (30 µg)	GM (30 µg)	AZT (30 µg)	CEF (75 µg)	FLUC	VOR	MDA	B	3	7	
SARM (N° 525)	NA	NA	NA	NA	12*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-	30	NE	20	NE	NE
<i>C. albicans</i> (CDC-B385)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	32	-	200	NE	NE	NE	NE
<i>C. krusei</i> (ATCC 6258)	NA	NA	NA	NA	10*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	30	25	NE	30	NE	NE

Zona de inhibición (mm)\*: discos de 6mm de diámetro, NA: No activo, NE: no evaluado, SXT: Trimetoprim-Sulfametoxazol®, VA: Vancomicina®, GM: Gentamicina®, AZT: Aztreonam®, CEF: Cefepima®, FLUC: Fluconazol®, VOR: Vorcum®, SARM: *S. aureus* resistente a meticilina, MDA: Mezcla de alcaloides, B: Extracto hidroalcohólico de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum*, 1: Solamaladina, 2: Solafilidina, 3: Desacetoxi-solafilidina, 4: Espiro-solafilidina, 5: Desacetil-solafilidina, 3a: derivado triacetato de la desacetoxi-solafilidina, 3a-1: N-acetilado de la desacetoxi-solafilidina, CIM: Concentración inhibitoria mínima. MO: microorganismo.

### Actividad antimicótica

La MDA y el compuesto [3], aislados previamente a partir de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum* mostraron actividad antifúngica (ver tabla 3). No obstante, este último sólo contra *C. krusei*, resultado que puede sugerir que el mecanismo por el cual ejerce su acción antifúngica no lo comparte con su homóloga *C. albicans*. En relación a la CIM frente a *C. krusei*, parece estar asociado a los efectos de sinergismos (Cordiés, y col., 1998) ya que resultó más activa la MDA (CIM=25 mg/ml) que el compuesto [3] (30mg/ml), contra *C. albicans* este efecto parece ser más importante ya que los compuestos evaluados individualmente fueron totalmente inactivos.

Los extractos polares de todas las especies estudiadas resultaron inactivos, contra *C. albicans* y *C. krusei*. Es decir que la actividad observada para la MDA y el compuesto [3], parece deberse a que los alcaloides esteroidales se encontraban en muy bajas concentraciones en los extractos y se conoce que la actividad de los compuestos está relacionada directamente con la concentración (Sanabria, Mendoza, & Moreno, 1998).

Las enfermedades infecciosas causadas por hongos son las de mayor incidencia sobre la población en general. Aunque actualmente existe una gran variedad de agentes antifúngicos, la existencia de resistencia a diversas clases de antifúngicos, así como también la biodisponibilidad de la droga en el sitio de la infección, representan un problema serio durante su tratamiento, razón por la cual la búsqueda de mejores opciones y esquemas terapéuticos con mayor eficacia en el tratamientos de las infecciones micóticas, sigue estando vigente (Ledesma, Maniscalchi, & Lemus, 2008).

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que los extractos polares del *S. hypomalocophyllum*, *S. mamosum*, y *S. sycophanta* poseen actividad antibacteriana, lo cual concuerdan con algunos reportes en la literatura, que respaldan la actividad antibacteriana de los extractos polares de diferentes partes de las plantas pertenecientes al género *Solanum* (Peña, Alarcón, & Usubillaga, 2014).

En relación a la actividad observada en el compuesto [3], es característica de compuestos semejantes aislados en distintas especies del género *Solanum* (He, y otros, 1994; Chagas, y otros, 2011; Boulogne, Petit, Ozier-Lafontaine, Desfontaines, & Loranger-Merciris, 2012). Sin embargo, realizando un análisis comparativo entre las estructuras que no fueron activas y la activa (compuesto 3) ver figura 2, se logró determinar una relación estructura actividad, ya que la relación estructural permite concluir que la presencia de un grupo acetilo o de un grupo hidroxilo en el carbono C-16 es causa de la pérdida total de la actividad antibacteriana. Además la introducción de un grupo en el carbono C-16 impide la libre rotación del anillo piperidínico y bloquea cualquier interacción entre el grupo N-H del alcaloide y el sitio activo de la bacteria (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006).

Es probable que la actividad se encuentre directamente relacionada con el enlace N-H, ya que al bloquear este enlace, mediante la sustitución del hidrógeno por un grupo acetilo [7] en la desacetoxi-solafilidina [3], se observa la pérdida total de la actividad antibacteriana (ver figura 2). Al observar este resultado puede inferirse que al bloquear la libre rotación del enlace N-H se impide la unión del grupo- N (núcleofilo) a un receptor electrofílico (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006).

En resumen, una aproximación a la relación estructura actividad del compuesto [3], se expresa en la figura 2.

El *S. aureus* y *E. faecalis*, son agentes etiológicos de infecciones en el hombre, con una elevada tasa de resistencia a los antibióticos de origen sintético (Picazo, Betriu, Rodríguez, & Culebras, 2004; Tripathi, S., Singh, & K., 2016). En tal sentido, la actividad antibacteriana observada para los extractos, la MDA y la desacetoxisolafilidina [3], representa una alternativa terapéutica, contra las infecciones causadas por estos microorganismos, no obstante los valores de CIM debe considerarse la toxicidad de los extractos o compuesto para así determinar su efectividad real (Alarcón, Usubillaga, & Velasco, 2006).

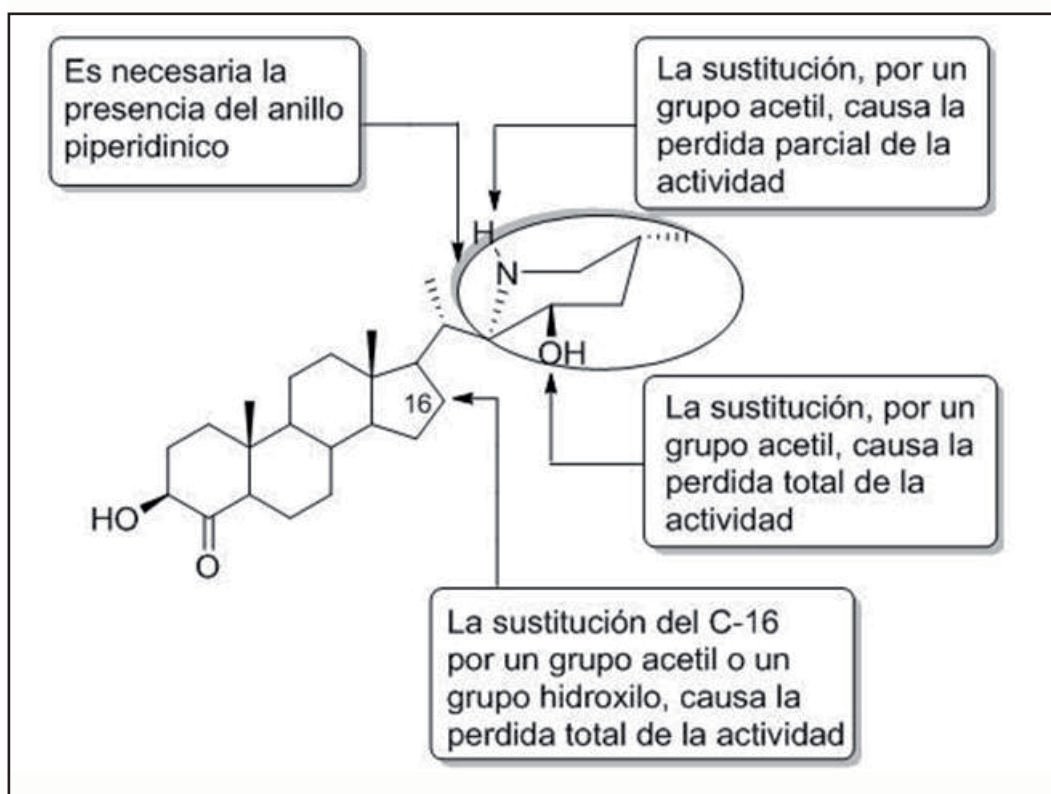
## Conclusiones

Los extractos hidroalcohólicos de las raíces, tallos y hojas del *Solanum mammosum* L mostraron actividad contra el *S. aureus* con una CIM de 420, 260 y 120 mg/ml respectivamente, mientras que contra SARM (N° 525), sólo los extractos de tallos y hojas mostraron actividad con una CIM de 180 y 90 mg/ml respectivamente.

En relación al *S. mammosum* se observó que existe diferencia entre los resultados obtenidos en el presente estudio y resultados obtenidos en estudio previo, lo cual puede explicarse por la influencia de los factores ambientales y bióticos.

La mezcla cruda de alcaloides (MDA) de los frutos verdes del *S. hypomalocophyllum* resultó activa contra SARM (N° 525) con una

Figura 2. Relación estructura actividad de la desacetoxisolafilidina [3].



CIM de 30 mg/ml, también el compuesto [3] fue activo con una CIM de 20 mg/ml, los resultados observados indican que existe sinergismo entre los componentes de la mezcla.

En relación a la evaluación antifúngica todos los extractos ensayados fueron inactivos, en contraste la MDA y el compuesto [3] mostraron actividad frente a *C. krusei*, asociada a efectos de sinergismos, ya que resultó más activa la MDA (CIM=25 mg/ml) que el compuesto [3] (30mg/ml), por su parte para *C. albicans* este efecto parece ser más importante, ya que los compuestos evaluados individualmente fueron completamente inactivos.

Los extractos de raíz y corteza de *S. sycophanta* Dunal et DC fueron los menos activos de las tres especies evaluadas, apenas se observó actividad frente a *S. aureus* con una CIM de 500 mg/ml y contra SARM (N° 525) con una CIM 450 mg/ml.

Realizando un análisis comparativo entre las diferentes estructuras de los metabolitos secundarios aislados de los frutos verdes del *S. hypomalocohyllum*, quienes fueron evaluados como agentes antimicrobianos, se pudo realizar una aproximación a la relación estructural actividad, concluyendo que la presencia de un grupo acetilo o de un grupo hidroxilo en el carbono C-16 es causa de la pérdida total de la actividad antibacteriana. Además la introducción de un grupo en el carbono C-16 impide la libre rotación del anillo piperidínico y bloquea cualquier interacción entre el grupo N-H del alcaloide y el sitio activo de la bacteria.

Es probable que la actividad se encuentre directamente relacionada con el enlace N-H, ya que al bloquear este enlace, mediante la sustitución del hidrógeno por un grupo acetilo [7] en la desacetoxi-solafilidina

[3], se observa la pérdida total de la actividad antibacteriana.

### **Agradecimientos.**

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes CDCHTA-ULA, por el financiamiento y apoyo a la línea de investigación Aislamiento y caracterización de Productos Naturales con potencial acción farmacológica del grupo de investigación GIPRONA (Proyecto NURR-C-623-17-08-A), al MSc Alvarez Gubinelli Carlos Alfredo, por su valiosa colaboración en la identificación de la planta *Solanum mamosum* L.

**Autores:** (viene de la pág. 69)

\*\*Farmacéutico y Licenciado en Química, egresado de la Universidad de Los Andes, con estudios de Postgrado en Química Aplicada (Doctorado). Facultad de Ciencias ULA-Mérida. Profesor Asociado adscrito al Departamento de Biología y Química del Núcleo Universitario Rafael Rangel (NURR-ULA-Trujillo). Ha realizado trabajos de investigación y publicado artículos científicos en el área de los productos naturales (fitoquímica). E-mail:penaalexis@ula.ve

\*\*\*Ing. Químico, SUMMA CUM LAUDE. Master of Science University of Illinois, Urbana, Ph. D. University of Illinois, Urbana. Profesor Titular de la Universidad de los Andes y director del Instituto de Investigaciones, Facultad de Farmacia y Bioanálisis ULA. E-mail: judithvelasco2005@yahoo.es

\*\*\*\* Licenciada en Bioanálisis, egresada de la Universidad de Los Andes, con estudios de Postgrado de Especialidad en Microbiología Clínica y Doctorado en Ciencias Médicas Fundamentales. Profesora Titular adscrita al Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Ha realizado trabajos de investigación y publicado artículos científicos en el área de microbiología. E-mail: usubilla@ula.ve

## Referencias Bibliográficas.

- Akula R, Ravishankar G. A. 2011. Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant signaling & behavior*, 6 (11): 1720-1731.
- Alarcón L, Usabillaga U, Velasco Y. 2006. Contribución al estudio de los alcaloides esteroidales del *Solanum hypomalocophyllum* Bitter y del *Solanum sycophanta* Dunal et DC. *Revista latinoamericana de química*, 34 (1-3): 13-21.
- Al-Oqail M, Hassan W, Ahmad M, Al-Rehaily A. 2012. Phytochemical and biological studies of *Solanum schimperianum* Hochst. *Saudi pharmaceutical journal*, 20 (4): 371–379.
- Álvarez L, Pérez M, Gonzalez J, Navarro V, Villarreal M, Olson J. 2001. SC-1 An antimycotic spirostansaponin from *Solanum chrysotrichum*. *Planta médica*, 67 (4): 372-374.
- Alves C, De Silva T, Alves K, De Carvalho M, Braz-Filho R, Agra M. 2004. Solasonin and flavonoids Isolated from *Solanum crinitum* Lam. *Revista Brasileira de Farmacia*, 85(2): 57-59.
- Asirvatham D, Rangasamydhanabalan A. 2008. Preliminary Phytochemical Screening and Antibacterial Studies of Leaf Extract of *Solanum trilobatum* Linn. *Ethnobotanical leaflet* 12(1): 638-642.
- Badillo V, Schenee L. 1972. Clave de las familias de plantas superiores de Venezuela. *Revista de la facultad de Agronomía de la Universidad Central de Venezuela*, 9 (1): 255-257.
- Benítez. 1997. Diversidad de las Solanaceae en los andes de Venezuela. *Acta Botánica de Venezuela*, 20 (1): 81-92.
- Benítez. 1974. Los géneros de las Solanáceas de Venezuela. *Revista de la Facultad de agronomía de Maracay*, 7 (1): 25-108.
- Benítez C. 1998. Reseña crítica del estudio de la familia Solanaceae en Venezuela. En F. R. Bacigalupo (Ed.), *Proceeding of the VI Congreso Latinoamericano de Botánica* (Vol. 68, págs. 3-15). Missouri, USA: Missouri Botanical Garden.
- Benítez C. 2008. Solanaceae. En C. Benítez, Hokche O (Ed.), *Nuevo Catálogo de la Flora Vasculare de Venezuela* (págs. 620-633). Caracas, Venezuela: Fundación Instituto Botánico de Venezuela Dr. Tobías Lasser.
- Benítez C. 1994. *Solanum sycophanta* Dunal et DC., una especie arbórea notable por su tamaño. *BioLlania*, 10(1): 29-32.
- Benitez C, Medina B. 2001. Novedades en solanaceae para Venezuela. *Acta Botanica de Venezuela*, 24 (2): 133-141.
- Boulogne I, Petit P, Ozier-Lafontaine H, Desfontaines L, Loranger-Merciris G. 2012. Insecticidal and antifungal chemicals produced by plants: a review. *Environmental chemistry letters*, 10 (4): 325–347.
- Caceres A, Alvarez A, Ovando A, Samayoa B. 1991. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases Screening of 68 plants against gram-positive bacteria. *Journal of Ethnopharmacology*, 31 (2): 193-208.
- Chagas F, Esdras D, Silveira E, Deusdênia O, Braz-Filho R, Phellipe S. 2011. Glicoalcaloides antifúngicos, flavonoides e outros constituintes químicos de *Solanum asperum*. *Química nova*, 34 (2): 284.
- Cordiés L, Machado L, & Hamilton M. 1998. Principios generales de la terapia antimicrobiana. *Acta médica*, 8 (1): 13-27.
- Domínguez A, Rodríguez R, Escobar A, Villalba C, Dutok, M. 2010. Toxicidad de extractos herbáceos sobre microorganismos aislados en infecciones nosocomiales. *Revista mexicana de patología clínica*, 57 (3): 148-153.



- Domínguez-Odio A, Puente-Zapata E, Pérez-Andrés I, Salas-Pérez H. 2012. *Solanum torvum* Toxicidad sobre microorganismos y células espermáticas. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social Marz, 50 (4): 363-370.
- Gonzales M, Zamilpa A, Marquina S, Navarro V, Alvarez L. 2004. Antimycotic spirostanol saponins from *Solanum hispidum* leaves and their structure-activity relationships. Journal natural products, 67 (6): 938-941.
- Goodman A, Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R. 1996. Las bases farmacológicas de la terapéutica (Novena edición ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
- Grierson O, Afolayan A, Aliero O, Asekun D. 2007. Volatile components from the roots of *Solanum pseudocapsicum*. Journal of Medicinal Food, 10 (3): 557-558.
- Hartwell J. 1970. Plants used against cancer: A survey. Lloydia, 33 (1): 97-164.
- He X, Mocek U, Floss H, Cáceres A, Buckley H, Cooney G. 1994. An antifungal compound from *Solanum nigrescens*. Journal of ethnopharmacology, 43 (3): 173-177.
- Hostettmann K, Marston A. 1995. Chemistry and pharmacology of natural products: Saponins. London: Cambridge University Press.
- Kouadio I, Chatigre O, Dosso M. 2014. Phytochemical screening of the antimicrobial fraction of *Solanum indicum* L. berries extract and evaluation of its effect against the survival of bacteria pathogens of plants. International journal of biotechnology and food science, 2 (1): 21-30.
- Kusano G, Beisler J. 1973. Steroidal constituents of *Solanum xanthocarpum*. Phytochemistry, 12 (02): 397-401.
- Ledesma E, Maniscalchi M, Lemus D. 2008. Sinergismo entre ajoeno y ketoconazol en aislamientos de *Microsporium canis*. Un estudio preliminar mediante la determinación de la concentración inhibitoria fraccional (CIF. Revista Iberoamericana de Micología, 25 (3): 157-6.
- Mimica-Ducki N, Krstic L, Boza P. 2005. Effect of *Solanum* species (*Solanum nigrum* L. and *Solanum dulcamara* L.) on lipid peroxidation in lecithin liposome. Oxidation Communications, 28 (3): 536-546.
- Mohan M, Jaiswal, Kasutre S. 2009. Effect of *Solanum torvum* on blood pressure and metabolic alterations in fructose hypertensive rats. Journal of ethnopharmacology, 126 (1): 86-89.
- Niño J, Morales P, Batero J, Correa Y, Mosquera O. 2007. Extractos vegetales con actividad sobre cepas mutadas de *Saccharomyces cerevisiae* con deficiencia en el mecanismo de reparación del ADN. Scientia et technica, 13 (33): 431-434.
- Peña A, Alarcón L, Usubillaga A. 2015. El género *Solanum* como fuente de sustancias antioxidante. Saarbrucken, Alemania: Publicia.
- Peña A, Alarcón L, Usubillaga A. 2014. Estado actual del género *Solanum* como fuente de antimicrobianos. Saarbrucken, Alemania: Publicia.
- Peña A, Alarcón L, Rojas L, Aparicio R, Baptista J, Velasco J. 2012. Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of *Espeletia nana*. Natural Product Communications, 7(5): 661 – 662.
- Pérez A. 2011. Estudio fitoquímico de tres especies del género *Solanum* de los Andes Venezolanos: *S. hypomalacophyllum*, *S. bicolor* y *S. torvum*. Mérida, Venezuela: Tesis de grado de Doctorado. Universidad de Los Andes.
- Pérez A, Rojas L. 2013. Farmacología y fitoquímica del género *Solanum* (Solanaceae). España: Academica



- española.
- Pérez A, Rojas L, Arias E, Carmona J, Usubillaga A. 2010. Analysis of chemical constituents of the volatile oil from *Solanum bicolor*. *Natural products communications*, 5 (4): 615-616.
- Picazo J, Betriu C, Rodríguez I, Culebras E. 2004. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRAS-2004. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 22 (9): 517-525.
- Rahman A, Choudhary L. 1998. Alkaloids steroidal. In: *the alkaloids chemistry and biology* (Vol. 50). New York, United States of America: Academic Press.
- Ramírez L, Marín C. 2009. Metodologías para evaluar in vitro la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal. *Scientia et Technica*, XV (42): 263-268.
- Sanabria A, Mendoza A, Moreno A. 1998. Actividad antimicrobiana in Vitro de angiospermas colombianas. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 27 (1): 47-51.
- Sivapriya M, Dinesha R, Harsha R, Gwoda S, Srinivas L. 2011. Antibacterial activity of different extracts of sundakai (*Solanum torvum*) fruit coat. *International journal of biological chemistry*, 5 (1): 61-67.
- Tripathi A, Singh A, 2016. Prevalence, outcome and risk factor associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* at a Tertiary Care Hospital in Northern India. *Indian journal of medical microbiology*, 34 (1): 38-45.
- Woodhead S. 1981. Environmental and biotic factors affecting the phenolic content of different cultivars of *Sorghum bicolor*. *Journal of chemical ecology*, 7 (6): 1035-1047.
- Zamilpa A, Tortoriello J, Navarro V, Delgado G, Alvarez L. 2002. Five new steroidal saponins from *Solanum chrysotrichum* leaves and their antimycotic activity. *Journal of natural products*, 65: 1815-1819.