



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
Dr. “Alfredo Nicolás Usubillaga del Hierro”.**



**Estudio fitoquímico y actividad antibacteriana de los extractos de
Solanum betaceum Cav.**

Trabajo presentado ante la Ilustre Universidad de Los Andes para optar al
título de Licenciada en Bioanálisis

Autores:

Montilla Materán Francheska Paola.

C.I: 25.913.762

Riera González María Eugenia.

C.I: 22.090.154

Tutora:

Prof. Ysbelia M. Obregón D.

Cotutora:

Prof. Marielba Morillo

Mérida, Marzo de 2020.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, la Virgen y mis angelitos por ser siempre mi guía y mi luz cuando mi camino se oscurecía.

A mis padres Nicida y Freddy, gracias por todo su amor y apoyo incondicional, por ser mi mayor ejemplo, motivación y soporte; por apoyarme en cada paso que doy, sin ustedes este sueño no sería posible; espero que algún día se sientan tan orgullosos de mí, como yo lo estoy de ustedes, LOS AMO por siempre.

A cada uno de mis familiares, especialmente a mis sobrinos, hermanas, primas, tías y tíos; gracias por todo su apoyo y amor el cual me inspiro para nunca perder de vista mi meta.

A mi compañera de tesis; mi Maru bella gracias por tu amistad más que una amiga te convertiste en mi hermana, gracias por escucharme en mis momentos tristes y por estar en los momentos felices, te amo chiquita te deseo mucho éxito y felicidad en tu vida.

A mi tutora la Prof. Ysbelia Obregón, gracias por permitirme ser parte de este trabajo de investigación, y por brindarme todos los conocimientos necesarios para culminarlo y de esta manera estar más cerca de la meta.

A mi novio José Alejandro, no existen palabras para agradecerte todo lo que haces por mí, día a día me motivas y me llenas de inspiración para lograr mis objetivos enseñándome a ser mejor persona; gracias por todo el amor que me brindas, por apoyarme, por levantarme cada vez que caía, por darme ánimos cuando ya los había perdido por haber llegado en el momento oportuno; infinitas gracias por ayudarme a cumplir este sueño tan importante para mí, TEAMO DEMASIADO.

A mis amigos Karlha, Génesis, Jorge, Marbelis y Marlín (mis morochas); Eddyth; José (chino), María inmaculada (Macu), Claret, Yessika; y todos

aquellos que formaron parte de mi camino; gracias por su amistad sincera, por todos esos días de estudios, por toda la paciencia al momento de explicarme algo que no entendía, por hacerme reír cuando solo quería llorar, sin ustedes este camino no sería igual, los quiero y voy a extrañar como no se imaginan.

A mis profesores, gracias por dedicar todas esas horas de aprendizaje, gracias por todos los conocimientos que me dieron todos estos años, sin duda ustedes son parte fundamental del profesional que seré en un futuro.

A mi casa de estudio la ilustre Universidad de los Andes (ULA) y mi Facultad de Farmacia y Bioanálisis, gracias por acogerme en su espacio e impartir valores académicos, profesionales y humanos para mi formación, siempre me sentiré orgullosa de decir que soy ULANDINA.

www.bdigital.ula.ve

Francheska Montilla.

AGRADECIMIENTOS

A Dios todo poderoso y a la Virgen de Coromoto, por haberme guiado y ayudado en este camino.

A mis padres, María González y Carlos Riera, por ser mi apoyo incondicional, por darme una palabra de aliento cuando más lo necesite, sin ustedes nada hubiese sido posible, los amo inmensamente.

A mi familia, en especial a María Casas, que es una segunda madre para mí, Ana y Verónica Ruiz, las hermanas que la vida me regalo, Soraly Torrealba, estaré eternamente agradecida por todas tus atenciones, Nelly Torrealba, por todo tu amor y cariño. Las amo.

A mi compañera de tesis, Francheska Montilla, que afortunada soy de tenerte, más que mi compañera eres mi hermana, eres de esas personas invaluable que me deja este camino. Te amo.

A mis amigos, Ameyla, Génesis, José, Marbelis, Marlin, Eddyth, María Inmaculada, Claret, Jorge, Yessika, Alfredo; y a todos aquellos que formaron parte de este camino, por su amistad, cariño y tantas risas compartidas.

A mi tutora, Ysbelia Obregón, las palabras no alcanzan para agradecerte, por tu guía, tu disposición, tu cariño, por nunca tener un no para nosotras; siempre te llevare en mi corazón.

Al Instituto de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, en especial a Marielba Morillo, Alida Pérez e Yndra Cordero, por toda su ayuda y los conocimientos brindados para la culminación de este trabajo.

A mi novio, José Jiménez, gracias por todo tu apoyo, por siempre creer en mí, por impulsarme a crecer y ser mejor persona. Te amo.

A la Ilustre Universidad de Los Andes, también conocida como mamá ULA, en esta casa de estudio no solo me forme como profesional, también para la vida. Que orgullo decir: SOY ULANDINA.

María Riera.

DEDICATORIA

A Dios y la Virgen, por llenarnos de sabiduría, entendimiento, fortaleza y paciencia, para lograr esta meta y cumplir nuestro sueño.

A nuestros padres María González, Nicida Materan, Carlos Riera y Freddy Montilla, por ser nuestro ejemplo, guía, y apoyo incondicional; en este camino que nos permitió crecer, madurar y ser las personas que somos hoy en día. LOS AMAMOS.

www.bdigital.ula.ve

María y Francheska

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xi
RESUMEN	xii
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I. EL PROBLEMA	
Planteamiento del Problema	3
Justificación e Importancia de la Investigación	5
Objetivos de la Investigación	6
<i>Objetivo General</i>	6
<i>Objetivos Específicos</i>	6
Alcances y Limitaciones de la Investigación	7
<i>Alcance de la investigación</i>	7
<i>Limitaciones de la investigación</i>	7
CAPITULO II. MARCO TEORICO	
Trabajos Previos	8
Antecedentes Histórico	14
Bases Teóricas	15
<i>Los Productos Naturales</i>	15
<i>Fitoquímica</i>	21
<i>Tamizaje fitoquímico preliminar</i>	21
<i>Extractos</i>	23
<i>Métodos de extracción</i>	23
<i>Familia Solanaceae</i>	25
<i>Género Solanum</i>	29
<i>Solanum betaceum Cav.</i>	32
<i>Bacterias</i>	37
<i>Actividad Antibacteriana</i>	42
<i>Antibiótico</i>	44
<i>Definición de términos</i>	45
Operacionalización de las Variables	47
Hipótesis	50
CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO	
Tipo de Investigación	51
Diseño de Investigación	51
Población y Muestra	52
<i>Unidad de investigación</i>	52
<i>Selección del Tamaño de la Muestra</i>	52
Sistema de Variables	53

ÍNDICE DE CONTENIDO (Continuación).	Pág.
Instrumentos de Recolección de Datos	53
Procedimiento de la investigación	54
<i>Determinación de metabolitos secundarios</i>	55
<i>Determinación de actividad antibacteriana por el método de difusión en disco (Kirby-Bauer)</i>	57
Diseño de Análisis	62
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES	
Resultados	63
<i>Estudio fitoquímico preliminar</i>	63
<i>Evaluación de la Actividad Antibacteriana</i>	67
Discusiones	69
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
Conclusiones	73
Recomendaciones	74
BIBLIOHEMEROGRAFÍA	75

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE FIGURAS

Nº	Figura	Pág.
1	Solasodina	17
2	Cumarina	18
3	Dammarano	18
4	Saponinas	19
5	Quercetina	19
6	Pirogalol	20
7	Antraquinonas	20
8	Plantas pertenecientes a la familia Solanaceae	30
9	<i>Solanum betaceum</i> Cav.	36
10	Pared celular de bacteria grampositivas y gramnegativas	40

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE TABLAS

Nº	Tabla	Pág.
1	Descripción taxonómica de la familia Solanaceae	26
2	Especies más común del género <i>Solanum</i>	31
3	Composición y propiedades del tamarillo	34
4	Compuestos fenólicos, capacidad antioxidantes y antocianinas del tamarillo	35
5	Características de la planta <i>Solanum betaceum</i> Cav.	36
6	Grupos de antibióticos y mecánicas de resistencias	41
7	Operacionalización de la variable dependiente. Actividad antibacteriana <i>Solanum betaceum</i> Cav.	48
8	Operacionalización de la variable independiente. Estudio fitoquímico de las hojas <i>Solanum betaceum</i> Cav.	49
9	Cepas de referencia internacional de la colección de cultivos tipo americano (ATCC)	58
10	Antibióticos empleados como control positivo para el estudio de la actividad antibacteriana.	60
11	Resultado del tamizaje fitoquímico realizado a los extractos obtenidos de las hojas de <i>Solanum betaceum</i> Cav.	64
12	Reporte de resultados ilustrados del tamizaje fitoquímico del <i>Solanum betaceum</i> Cav.	65
13	Lectura de los halos de la inhibición de los antibióticos referencias frente a cepas bacterianas ATCC.	68
14	Resultados obtenidos para la determinación de la actividad antibacteriana de los extractos de las hojas de <i>Solanum betaceum</i> Cav.	69

INDICE DE ESQUEMAS

Nº	Esquema	Pág.
1	Obtención de los extractos de las hojas de <i>Solanum betaceum</i> Cav.	55
2	Actividad antibacteriana de los extractos de <i>Solanum betaceum</i> Cav.	61

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES



“Dr. Alfredo Nicolás Usubillaga del Hierro”
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: PRODUCTOS NATURALES

**Estudio fitoquímico y actividad antibacteriana de los extractos de
Solanum betaceum Cav.**

Autores:

Montilla Materán Francheska Paola.

C.I: 25.913.762

Riera González María Eugenia.

C.I: 22.090.154

Tutora:

Prof. Ysbelia M. Obregón D.

RESUMEN

La aplicación de productos naturales para el control de microorganismos ha aumentado de manera exponencial en los últimos años, destacando la utilización de plantas para combatir distintos procesos infecciosos que pueden afectar al hombre. El objetivo de esta investigación fue confirmar la relación entre la actividad antibacteriana y la composición química de los extractos de *Solanum betaceum* Cav. en cepas de referencia internacional. Los extractos fueron obtenidos mediante la maceración de las hojas con disolventes orgánicos como hexano, diclorometano y etanol; posteriormente su composición química fue analizada cualitativamente mediante el tamizaje fitoquímico, logrando la identificación de compuestos como: esteroides, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides y taninos. El ensayo de la actividad antibacteriana permitió conocer que los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav. fueron activos frente a una concentración de 10.000ppm frente a las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* en todos, excepto el diclorometánico que no presentó actividad frente a la cepa de *Staphylococcus aureus*, evaluado por el método de difusión del disco en agar (Kirby - Bauer).

Palabras claves: Solanaceae, *Solanum betaceum*, tamizaje fitoquímico actividad antibacteriana.

INTRODUCCIÓN

La familia Solanaceae ha sido utilizada desde épocas remotas por la humanidad, sea como alimentos, medicamentos o con propósitos mágicos y ritualísticos (Soto, 2014). El género *Solanum* contiene abundantes micronutrientes, tales como minerales, fibras, vitaminas, además de compuestos polifenólicos, alcaloides, ácidos orgánicos, entre otros los cuales varían de acuerdo a la especie; el *Solanum betaceum* Cav., es una planta originaria del vértice de los Andes y es usada con fines medicinales como tratamiento de afecciones de garganta, gripe, problemas hepáticos y control del colesterol (Gonzales, Guzmán y Navarro, 2018).

Numerosos estudios han demostrado que los alcaloides de la familia Solanaceae, exhiben diversas propiedades biológicas, sea el caso de la hiosciamina, atropina y escopolamina, ya usados en medicina. También alcaloides como tomatina, solanina, solasodina, β -solamarina, desacetoxi-solafilidina y 2a-hidroxisoladulcidina, han demostrado poseer propiedades antinociceptivas y antibacterianas frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas (Soto, 2014).

Los extractos vegetales son la forma más usada como componente farmacéutico activo de las plantas medicinales. Se define como extracto vegetal el producto líquido obtenido a partir de plantas o parte de ellas con varios procedimientos y con varios solventes (Marcano y Hasewaga, 2002).

Por otra parte los metabolitos secundarios son compuestos químicos producto del metabolismo secundario de las plantas que varía entre categorías taxonómicas brindando singularidad a cada especie y, aunque no tienen una función esencial en la planta, están relacionados con aspectos como sistemas de defensa y reproducción de las especies (Asakawa, 2007).

En la actualidad las enfermedades infecciosas constituyen un problema de salud pública y son la principal causa de muerte alrededor del mundo; este panorama impulsa al hombre a la búsqueda y descubrimiento de nuevas drogas con eficacia terapéutica que resuelvan los problemas de salud. En este sentido, los productos naturales han desempeñado un papel crucial en el desarrollo de nuevos fármacos; consolidándose en los últimos años, como la fuente principal de más de la mitad de los productos farmacéuticos (Soto, 2014).

Este trabajo está estructurado siguiendo las normas APA, a través de cinco capítulos, el capítulo I esta titulado como el problema, subtítulo, planteamiento del problema, justificación e importancia de la investigación, objetivos de la investigación, alcances y limitaciones de la investigación. El capítulo II está titulado como, marco teórico y subtítulo por los trabajos previos, antecedentes históricos, bases teóricas, definición operacional de términos, hipótesis y operacionalización de las variables. El capítulo III esta titulado como marco metodológico y subtítulo como tipo de investigación, diseño de la investigación, población y muestra, sistema de variables, instrumento de recolección de datos, metodología o procedimientos de la investigación y diseño de análisis. El capítulo IV esta titulado resultados y discusiones y subtítulo de la misma manera y el capítulo V compuesto por conclusiones y recomendaciones.

Finalmente esta investigación tiene como objetivo general confirmar la relación entre estudio fitoquímico de los extractos del *Solanum betaceum* Cav y la actividad antibacteriana en cepas de referencia internacional.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

Los antibióticos son medicamentos poderosos, que ayudan a combatir las infecciones. Pero su abuso lleva al desarrollo de resistencias por parte de los gérmenes, con lo que pierden su utilidad. Esta resistencia se comporta como una “externalidad”, pues puede dificultar la atención a pacientes infectados por los gérmenes resistentes desarrollados por el mal uso en otros pacientes y ambientes. Los mecanismos de resistencia pueden ser intrínsecos o adaptativos; los primeros pueden capacitar a la bacteria para que produzca enzimas que destruyan al fármaco antibacteriano, expresar sistemas efflux de excreción que eviten que el fármaco alcance su blanco intracelular, modificar el sitio blanco del antimicrobiano o generar una vía metabólica alterna que evite la acción del fármacos (Sumner, 2000).

Según la organización mundial de la salud (OMS), la resistencia bacteriana o resistencia a los antibióticos es una amenaza mundial, la cual ha perjudicado a un gran número de la población en el mundo, es por ello que más del 80 % de la población mundial han usado para el cuidado de la salud las plantas medicinales las cuales han venido siendo una alternativa natural para esta afección (Sumner, 2000).

Las plantas medicinales son aquellas que contienen, en alguno de sus órganos, principios activos, en la actualidad se calcula unas 260.000 especies de plantas, de las que el 10 % se puede considerar medicinal; estas sintetizan y almacenan una gran cantidad de compuestos de metabolitos tanto primarios como secundarios. Estos metabolitos secundarios son los más conocidos por los investigadores de productos naturales, ya que son el origen de los compuestos biológicamente activos, su composición química, su concentración y localización varía de acuerdo con la especie o la fuente donde fueron aislados. El reconocimiento de estas importantes propiedades biológicas de muchos metabolitos secundarios ha permitido el desarrollo de este campo en la búsqueda de nuevas drogas, antibióticos, insecticidas y herbicidas (Anaya, Espinosa y Cruz, 2001).

En algunos trabajos se han identificado metabolitos secundarios en las plantas *S. betaceum* Cav., como: aminoácidos libres, taninos, flavonoides, polifenoles, alcaloides y leucoantocianidinas. Si bien es cierto que existe un número pequeño de plantas medicinales descubiertas en estudios realizados anteriormente, no deja de existir la posibilidad que de muchas otras plantas aun no hayan sido descubiertas y que sus componentes antibacterianos aún no han sido comprobados (Gonzales, Guzmán y Navarro, 2018).

Es por ello que la especie *S. betaceum* Cav., será utilizada como objeto de estudio para confirmar si sus extractos poseen actividad antibacteriana que combata bacterias grampositivas y gramnegativas que ayude a contrarrestar la inminente amenaza que representa la resistencia bacteriana.

Una vez descrita la situación del problema de estudio, las autoras elaboraron el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuál es la relación entre la composición química de los extractos de *Solanum betaceum* Cav. y la actividad antibacteriana en cepas de referencia internacional?.

Justificación e Importancia de la Investigación

Se entiende por resistencia bacteriana, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998). En los años recientes la producción de nuevos antibióticos ha disminuido de forma considerable y ha surgido como un problema de consecuencias impredecibles la resistencia a estos por la aparición en las bacterias, virus, hongos y protozoarios de mecanismos defensivos con el fin de evadir la acción destructiva de estas sustancias (Fernández, López, Ponce y Machado, 2003).

Cabe destacar que sin antimicrobianos eficaces para prevenir y tratar las infecciones, intervenciones como el trasplante de órganos, la quimioterapia del cáncer, el tratamiento de la diabetes o la cirugía mayor (por ejemplo, las cesáreas o las prótesis de cadera) se convertirán en procedimientos de muy alto riesgo (Garbayo, 2017).

Actualmente están apareciendo nuevos mecanismos de resistencia que se propagan a nivel mundial y ponen en peligro nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, con el consiguiente aumento de la discapacidad y las muertes, y la prolongación de la enfermedad (Garbayo, 2017).

Es por ello que la confirmación de la actividad antibacteriana y la composición de los extractos de *Solanum betaceum* Cav. generaría una respuesta a dicha resistencia bacteriana ofreciendo un método alternativo, por estas razones nos hemos propuesto a realizar esta investigación.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Confirmar la relación entre la composición química de los extractos de *Solanum betaceum* Cav. y la actividad antibacteriana en cepas de referencia internacional.

Objetivos Específicos

www.bdigital.ula.ve

- Obtener los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav. utilizando disolventes en orden de polaridad creciente.
- Determinar cualitativamente la composición química presente en los extractos de las hojas de *S. betaceum* Cav.
- Comprobar e interpretar la actividad antibacteriana de los extractos de las hojas de *S. betaceum* Cav. por medio del método de difusión en correspondencia con los halos de inhibición en bacterias de referencia internacional.

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances de la Investigación

La presente investigación tiene como alcance la obtención de los extractos de la planta *Solanum betaceum* Cav. para así confirmar su relación entre la actividad antibacteriana y su composición química, promoviéndose la utilización de sus metabolitos secundarios para la elaboración de nuevos fármacos como los antibióticos con la finalidad de ofrecer una alternativa al creciente problema de resistencia bacteriana.

Limitaciones de la Investigación

Existen muchas limitaciones que se pueden presentar al momento de realizar este trabajo de investigación, como por ejemplo la falta de insumos como solventes que impidan una buena extracción de los metabolitos, la utilización de medios de cultivos que no sean los adecuados pueden arrojar falsos resultados sobre la actividad antibacteriana, la falta de presupuesto para la realización de los distintos estudios, los problemas de internet, los cortes de electricidad...

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

Wang y Zhu, (2020) en su investigación titulada, tamarillo (*Solanum betaceum*): composición química, propiedades biológicas e innovación del producto; revelo que el tomate de árbol posee carbohidratos como glucosa, fructosa, polisacáridos en almidón... proteínas como proteasas, lectinas, proteínas alergénicas... lípidos, minerales, vitaminas principalmente A y C, ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, flavonoides, antocianinas, carotenoides, qualeno y fitosteroles y alcaloides. En cuanto a sus propiedades biológicas posee actividad antioxidante gracias a los compuestos fenólicos, clorofilas, carotenoides, ácido ascórbico y tocoferol; propiedad antiinflamatoria por la prueba de modelos de dolor inflamatorio basados en ácido acético y formalina; propiedad anticancerosa debido a que los ácido fenólicos y flavonoides podrían inhibir el crecimiento de ciertas células cancerosas con el ciclo de detección de células después de la apoptosis; propiedad anti obesidad asociándose con los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la frutas; propiedad toxicas debido a su reacción alérgica. Llegando a la conclusión que el tamarillo es un prometedor cultivo comercial con potencial para explotar como fuente de productos saludables.

Heredia, Martin, Perez y Orozco, (2019). En su trabajo titulado Actividad antibacteriana de extractos alcohólicos de hojas de *Solanum dolichosepalum* (Bitter); el cual tuvo como objetivo evaluar la acción antibacteriana de extractos etanólico y metanólico de *Solanum dolichosepalum* sobre las cepas bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Aeromonas hydrophila*. Los extractos fueron obtenidos por extracción sólido-líquido en equipos Soxhlet, con posterior concentración por evaporación rotatoria. Para determinar la actividad antibacteriana se usó el método de difusión en disco, empleando agar Mueller Hinton, Cloranfenicol (sensidiscos de 30 mg) como control positivo, y los solventes de extracción como controles negativos. Los extractos metanólico y etanólico de *S. dolichosepalum* mostraron un leve efecto inhibitorio contra *S. aureus*, *Salmonella* spp., *A. hydrophila* y *P. aeruginosa*, pero no fue suficiente para considerarse significativo mostrando resistencia a los mismos. Para los dos tipos de extractos usados, el etanólico fue el más activo sobre *S. aureus*, *Salmonella* spp., *A. hydrophila*, y el metanólico frente a *P. aeruginosa*.

Villalobos (2019), en su investigación titulada efecto antibacteriano *in vitro* de los extractos etanólicos de *Cinchona officinalis* (cascaquilla) y *Solanum nigrum* (hierba mora) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, cuyo objetivo fue comparar el efecto antibacteriano *in vitro* de los extractos etanólicos de *Cinchona officinalis* (Cascaquilla) y *Solanum nigrum* (Hierba mora) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Obtuvieron sus extractos con maceración. A partir del extracto total obtenido se prepararon 10 concentraciones volumétricas de 100 a 1000 µg/mL. El efecto antibacteriano se determinó por el método de difusión en disco. Los resultados mostraron que los extracto etanólicos de *Cinchona officinalis* y *Solanum nigrum* tienen efecto antibacteriano sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Cinchona officinalis* generó halos de inhibición promedios de 25 mm, *Solanum nigrum* halo de inhibición promedio de 19 mm. La clorhexidina al 0,12% formó halos

de inhibición de 17mm. Se concluye que las diferentes concentraciones de los extractos etanólico de *Cinchona officinalis* y *Solanum nigrum* tienen efecto antibacteriano *in vitro* de tipo bactericida sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 superando al control Gluconato de clorhexidina al 0,12%.

Saptarini y Herawati, (2018), en su trabajo de investigación, Efecto del ácido acético sobre el contenido total de antocianinas y actividad antioxidante del tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.); este estudio reveló que el examen fitoquímico de las semillas de tamarillo contienen alcaloides, polifenoles, flavonoides, monoterpenoides y sesquiterpenoides; llegando a la conclusión de que el ácido acético tiene efecto sobre las antocianinas totales extraídas, el mayor contenido total de antocianinas se produjo en las semillas, con la fracción de acetato de etilo como la mayor actividad antioxidante.

Cañon y Menco, (2018) en su trabajo titulado: Estudio fitoquímico de la especie vegetal *Solanum crinitipes* Dunal y evaluación de su uso como agente antimicrobiano; analizaron mediante estudio fitoquímico preliminar y trabajaron frente a bacterias como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* y en hongos como *Aspergillus* sp., *Botrytis* sp., *Candida* sp., *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp. y *Trichoderma* sp. Del análisis fitoquímico preliminar de los frutos, hojas y tallos, establecieron la presencia de metabolitos secundarios como alcaloides, triterpenoides, esteroides, compuestos fenólicos, taninos, cumarinas, compuestos lactónicos y quinonas. Los extractos obtenidos se evaluaron contra *S. aureus* y los resultados mostraron que el extracto de acetona presentó una actividad antimicrobiana alta; la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) del extracto de acetona fue de 30 mg/mL a la cual se observó una disminución del crecimiento de *S. aureus* ninguno de los extractos mostró actividad frente a los hongos *Aspergillus* sp., *Botrytis* sp., *Candida* sp., *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp. y *Trichoderma* sp.

Saavedra y Vargas, (2018), realizaron un estudio titulado: características farmacognósticas y cuantificación de flavonoides totales del fruto de *Cyphomandra betacea* "Tomate de árbol". Tuvo como objetivo determinar el estudio farmacognóstico y cuantificar los flavonoides totales presentes en los extractos crudo, etanólico y zumo del fruto de *C. betacea* "tomate de árbol", cuya muestra fue recolectada en el distrito de Lucma, provincia Gran Chimú, Perú. El tamizaje fitoquímico propuesto por Olga Lock, donde se identificó la presencia de fitoconstituyentes como polifenoles, flavonoides, alcaloides, triterpenos, leucoantocianidinas, azúcares reductores y saponinas. La cuantificación de flavonoides totales se realizó por espectrofotometría UV-Visible a 256 nm, donde se obtuvo para el extracto crudo: 0,0058 mg/100g fruto, zumo: 0,0604 mg/100g fruto y extracto etanólico: 0,1855 mg/100g fruto.

Navarro, (2017) en la investigación titulada: Evaluación físico-química del fruto de *Solanum betaceum* procedentes de Celendín y de Huayrapongo Perú, en este estudio se identificaron en dos zonas de estudio, diversos grupos de metabolitos como: aminoácidos libres, taninos, flavonoides, leucoantocianidinas y alcaloides. Finalmente se cuantificaron los minerales dando como resultado la presencia de minerales divididos en macroelementos tales como: sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca), magnesio (Mg) y fósforo (P); elementos traza hierro (Fe), cobre (Cu), zinc (Zn) y manganeso (Mn) y elementos ultratraza como boro (B) y silicio (Si).

Ávila y Ruales, (2016) en su investigación titulada: Influencia del estrés luminoso e hídrico en la postcosecha, propiedades físico-químicas y estimación de la capacidad antioxidante del tomate de árbol (*Solanum betaceum* Cav.) genotipo gigante amarillo. Dio como resultado que llevar a la planta a condiciones estrés por falta de agua incrementó el contenido de polifenoles solubles totales y capacidad antioxidante. La luz influyó significativamente en el contenido de compuestos fenólicos en los frutos, a medida que se redujo su intensidad disminuyó la concentración de

compuestos. El contenido de polifenoles solubles totales solubles, expresados como equivalentes de ácido gálico, en los frutos de tomate de árbol, sometidos a tratamientos de estrés de luz (reducción), se ve afectado por éste factor, ya que al hacer la comparación entre los diferentes tratamientos y el testigo existe diferencia significativa.

Espin, González, Taco, Poveda, Ayuda, González y Santos, (2016) en su trabajo de investigación denominado: composición fenólica y capacidad antioxidante de cultivos ecuatorianos de tomate de árbol de color amarillo y rojo púrpura (*Solanum betaceum* Cav.) determinaron cuál cultivo de los estudiados tenía mayor concentración de compuestos fenólicos y mayor capacidad antioxidante. Detectaron e identificaron doce derivados del hidroxicinamoilo y cuatro antocianinas (en los cultivos color púrpura). Los derivados de hidroxicinamoilo se derivan principalmente del ácido cafeico, siendo el ácido 3-O-cafeoilquinico y el ácido rosmarínico los compuestos mayoritarios. Además, se identificaron varios glucósidos de ácido rosmarínico, cafeoil glucósido, feruloil glucósido y dos deshidrodímeros de ácido ferúlico. La capacidad antioxidante, según lo determinado por los ensayos FRAP (Potencia antioxidante férrica), ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etillbenzotiazolino-6-sulfónico) y ORAC (Capacidad atrapadora de radical oxígeno), siguió el mismo patrón que los contenidos fenólicos, siendo el cultivo de color púrpura de Nueva Zelanda el que tuvo los valores más altos y el amarillo con los valores más bajos.

Soto, (2014) realizó una investigación titulada: Estudio fitoquímico de las hojas, flores y frutos de *Solanum multiflora* Dum Lam. y *Lycianthes lycioides* (L.) Hassl. (Solanaceae) procedentes del Cerro Campana, Región La Libertad Perú su objetivo fue contribuir al conocimiento científico de los componentes presentes en las especies antes nombradas y así establecer una potencial utilidad medicinal. El tamizaje fitoquímico se realizó mediante una extracción sucesiva con solventes de polaridad ascendente (éter etílico, etanol y agua),

y se procedió a realizar la identificación del tipo cualitativo, haciendo uso de reactivos de coloración y precipitación. Se encontró en ambas especies una alta diversidad de metabolitos como alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides, antocianidinas, catequinas, taninos, triterpenos y esteroides, azúcares reductores, aceites y grasas, aminoácidos, saponinas sólo en hojas y flores de ambas especies y lactonas y cumarinas sólo fueron encontradas en los tres órganos de la especie de *S. multifidum* Lam.

Soto (2014), en el trabajo denominado: Actividad antinociceptivas y antibacteriana de los alcaloides totales de dos especies de la familia Solanaceae, evaluó la actividad antinociceptiva y antibacteriana de los alcaloides totales de las hojas de *Solanum multifidum* Lam., y *Lycianthes lycioides* (L.) Hassl. Los alcaloides totales se extrajeron de las hojas secas de las especies estudiadas. La actividad antibacteriana *in vitro* se evaluó utilizando la técnica de difusión en agar con discos impregnados y se determinó la concentración mínima inhibitoria mediante el método de dilución en agar, estos alcaloides inhibieron el crecimiento de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25992), y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), a las concentraciones de 2 y 4 mg/mL, mostrando mayor bioactividad frente a *Staphylococcus aureus*. En términos generales, los alcaloides totales *Lycianthes lycioides* (L.) Hassl., resultaron ser más activos como antinociceptivos y antibacterianos. Se demostró la actividad antinociceptiva y antibacteriana de los alcaloides totales de ambas especies. Este trabajo constituye el primer reporte de la bioactividad de estas especies vegetales, y resulta una opción atractiva para el desarrollo de nuevos fármacos.

Antecedentes Históricos

El nombre de la familia Solanaceae proviene del latín Solamen, que quiere decir confortar o calmar y se refiere a las propiedades sedativas de algunas de las especies. Una de las particularidades de esta familia de plantas es la presencia de alcaloides que pueden estar presentes en el follaje y en el fruto en estado inmaduro (Raddick, 1986).

Algunos especialistas en esta familia, consideran que todos los miembros se desarrollaron de un ancestro común, posiblemente en América del Sur (Heiser, 1969; Hunziker, 1979). El centro de origen de un grupo de plantas generalmente concuerda con la zona de más diversidad genética de la especie silvestre (Long, 2001).

La familia de las Solanaceae es un grupo muy grande; comprende 96 géneros, divididos en unas 2.297 especies, la mayoría de ellas clasificadas como espontáneas (D'Arcy, 1991). Entre las especies domesticadas, podemos mencionar plantas alimenticias tan importantes como la papa, (*Solanum tuberosum* L.). La familia también incluye plantas nocivas como el tabaco (*Nicotiana tabacum* L.) y varias plantas con altas cantidades de alcaloides que sirven para la fabricación de fármacos como la cortisona, los esteroides y las pastillas anticonceptivas (Long, 2001).

Solanum betaceum siendo una especie agregado a la familia Solanaceae fue descrita por Antonio José de Cavanilles y publicado en Anales de Historia Natural. El tomate de árbol se conocía como *Cyphomandra betacea* (Cav.) Sendt (Díaz y Munera, 2002). No obstante, ya para 1995 se aceptó la transferencia de la especie a su nombre actual hecha por Bohs, con el nombre científico de *Solanum betaceum* Cav. Así, las 35 especies del género *Cyphomandra* fueron transferidas al género *Solanum* y a la sección Pachyphyll (Bohs, 1989).

El tomate de árbol es una planta oriunda de los bosques andinos de América y se encuentra aún silvestre en varios países de Sudamérica, como: Colombia, Perú, Ecuador y Bolivia. Durante los años en diversos estudios se ha demostrado que la planta *Solanum betaceum* (Cav.) posee diferentes metabolitos secundarios tales como flavonoides, polifenoles, antiocianinas, entre otros, con actividad biológica (Saavedra y Vargas, 2018).

Bases Teóricas

Los Productos Naturales

Se consideran productos naturales a todos los compuestos orgánicos provenientes del metabolismo secundario o también llamado metabolismo especial que, independientemente del peso molecular, se producen en ese organismo vivo como respuesta ante las condiciones externas, ya sea: estrés hídrico, térmico, de superpoblación y radiante, siendo en general señales químicas frente a plagas, patógenos y simbiosis con otros organismos (Fontana, 1998).

Las plantas producen más de 100.000 productos naturales de bajo peso molecular, también conocidos como metabolitos secundarios, que se distan de los primarios en que no son esenciales para la vida del organismo, y los cuales han sido examinados en busca de funciones particulares que puedan ser aplicadas en la industria farmacológica (Domingo y López, 2003).

Estos productos naturales pueden clasificarse de distintas maneras:

1. según su estructura química tendremos:

- Compuestos grasos o alifáticos de cadenas abiertas como los ácidos grasos, azúcares y gran cantidad de aminoácidos.
- Compuestos alicíclicos o ciclo alifáticos como terpenoides, esteroides y algunos alcaloides.
- Compuestos aromáticos o benzoicos como fenoles, quinonas...
- Compuestos heterocíclicos como alcaloides, flavonoides, bases de ácidos nucleicos...

2. Según su biosíntesis: la mayoría de ellos provienen a partir de reacciones enzimáticas, utilizando glucosa como fuente de carbono, la cual es fotosintetizada en las plantas verdes (organismos autotróficos) u obtenidas a partir del entorno en los organismos heterotróficos. Estudios han correlacionado las reacciones enzimáticas de los metabolitos primarios (azúcares, aminoácidos y ácidos grasos) y los biopolímeros (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos), los cuales dan lugar a los metabolitos secundarios. En la actualidad existen tres rutas fundamentales para la formación de los productos naturales:

- Ruta del ácido mevalónico: a partir de él se forman unidades de prenilo que tras uniones sucesivas conducen a isoprenoides (terpenoides, esteroides, carotenoides).
- Ruta del ácido shikímico: a partir de él se forman los aminoácidos y desde ellos los otros compuestos aromáticos más complejos (fenilpropanoides, flavonoides, alcaloides).
- Ruta del acetato-malonato (ruta policétida): a partir del malonato y acetato se forman los policétidos como (acetogeninas) y ácidos grasos.

3. Según su actividad fisiológica: esta clasificación es independiente de su estructura y/o biosíntesis ocasionalmente se encuentran correlacionados entre su aspecto y actividad (Carey, 2003).

En la actualidad, los productos naturales son utilizados para las terapias que prometen curar o mejorar una determinada enfermedad por medio de formas naturales. El mercado de la medicina natural cada vez va dominando una mejor ubicación entre la medicina a base de fármacos, lo que genera para muchos países y empresarios que gozan de estas variedades de vegetales y plantas, muchas ganancias y prestigio (Dewick, 2002).

Entre los productos naturales, podemos encontrar diferentes metabolitos secundarios como son:

- **Alcaloides:** estos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias orgánicas nitrogenadas. Aunque estrictamente se considera que los alcaloides deben tener al menos un átomo de nitrógeno heterocíclico, el nitrógeno puede formar parte de una amina ya sea primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria (Figura 1). La mayoría de ellos se encuentran en forma de sales de ácidos orgánicos, en otros puede haber un ácido especial asociado al alcaloide; y otros se encuentran de forma de glucósidos o de esteres de ácidos orgánicos. Se disuelven con dificultad en agua, pero reaccionan con los ácidos para formar sales muy solubles. Son producido y almacenados por cualquier parte de la planta (Orandy, Rivas y Verde, 2016).

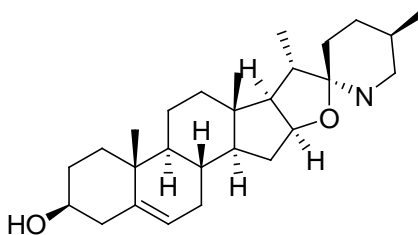


Figura 1. Solasodina. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014.

- **Cumarinas:** Las cumarinas son un grupo muy amplio de principios activos fenólicos y tienen en común la estructura química de 1-benzopirán-2-ona (Figura 2). Se caracterizan porque presentan fluorescencia bajo la luz

ultravioleta a 365 nm. Son inhibidoras de la geminación y altamente tóxicas para la célula (Carvajal, Hata, Sierra, y niño 2009).

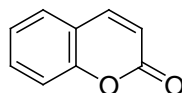


Figura 2. Cumarina. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014.

- **Esteroides y Triterpenos:** poseen un hidroxilo en el C-3 que les permite la unión con una o varias moléculas glucocídicas. Pueden establecerse dos grandes grupos dependiendo de su estructura química: triterpenos tetracíclicos, pentacíclicos y esteroidales (Figura 3). Los compuestos esteroidales pueden interferir determinados procesos de síntesis vitales en la célula bacteriana y los triterpenos, por su parte, pueden actuar siguiendo diversos mecanismos en dependencia de su naturaleza química: los de naturaleza hidrocarbonada, por ejemplo, tienen generalmente acción depresora sobre la tensión superficial lo cual, cuando tiene lugar en el entorno de la célula bacteriana, altera la selectividad de la membrana citoplasmática para el intercambio de sustancias. Los triterpenos de naturaleza alcohólica pueden alterar la naturaleza coloidal del protoplasma de la célula provocando su muerte (Marcano y Hasewaga, 2002).

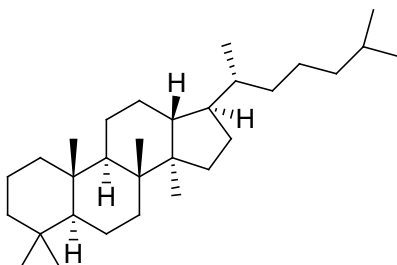


Figura 3. Dammarano. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014.

- **Saponinas:** Las saponinas (Figura 4), glucósidos de compuestos esteroidales y triterpenoides, cada molécula está constituida por un elemento

soluble en lípidos (esteroide o triterpenos) y un elemento soluble en agua (el azúcar), lo cual se forma una espuma cuando se agita en agua (Orandy y cols., 2016).

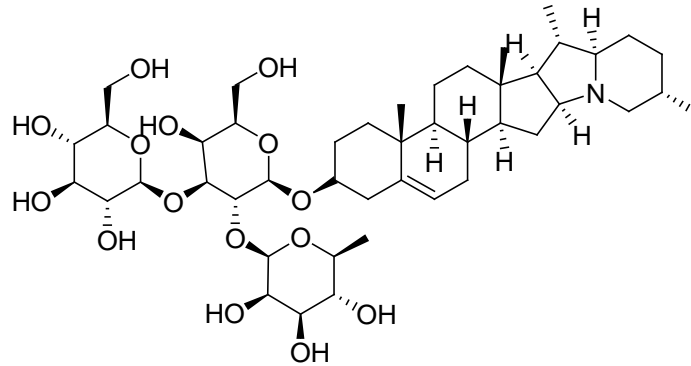


Figura 4. Saponinas. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014.

- **Flavonoides:** del latín "flavus", "amarillo" es el término genérico con que se identifica a una serie de metabolitos secundarios de las plantas. Son sintetizados a partir de una molécula de fenilalanina y 3 de malonil-CoA, a través de lo que se conoce como "vía biosintética de los flavonoides", cuyo producto, la estructura base, se cicla gracias a una enzima isomerasa. La estructura base, un esqueleto C6-C3-C6 (Figura 5), puede sufrir posteriormente muchas modificaciones y adiciones de grupos funcionales, por lo que los flavonoides son una familia muy diversa de compuestos, aunque todos los productos finales se caracterizan por ser polifenólicos y solubles en agua (Marcano y Hasewaga, 2002).

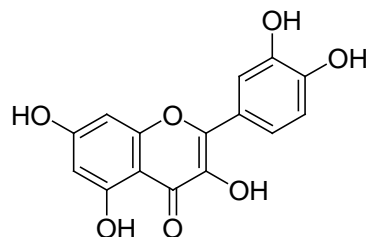


Figura 5. Quercetina. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014.

- **Fenoles:** Poseen características asépticas y citotóxicas; ya que aquellos que son clorados pueden atravesar las membranas celulares. Consisten en una estructura bencénica polisustituida como: pirogalol, timol, eugenol, apiol, anetol (Figura 6); son los compuestos más simples y consisten en un anillo fenólico sustituido (Domingo y López, 2003).

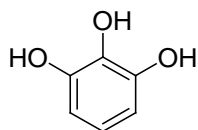


Figura 6. Pirogalol. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014.

- **Taninos y polifenoles:** debido a la clasificación de los taninos en condensados e hidrosolubles existen diversos métodos para su cuantificación e identificación, el método de Lowenthal, Folin-Ciocaleu, Stiasny, Proantocianidina; estos métodos se basan en la habilidad de precipitar proteínas y alcaloides, reactividad de sus anillos fenólicos y productos de despolimerización; el método de Lowenthal es volumétrico y basado en la oxidación del tanino por acción del permanganato de potasio presencia del anil sulfonado sirviendo este como indicador y regulador de la reacción (Colina, 2016).

- **Antraquinonas:** Son quinonas tricíclicas derivadas del antraceno (Figura 7) que a menudo contienen uno o más grupos hidroxilo: Si poseen dos grupos OH en posiciones 1 y 2 tienen propiedades colorantes y si se encuentran en las posiciones 1 y 8 el efecto es laxante (Marcano y Hasewaga, 2002).

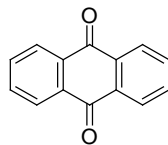


Figura 7. Antraquinonas. Tomado y modificado de Goyal y Sharman, 2014

Fitoquímica

Para el desarrollo de productos con actividad biológica, la fitoquímica es el área encargada de estudiar los metabolitos secundarios extraídos de plantas, estos son compuestos químicos producto del metabolismo secundario de las plantas que varía entre categorías taxonómicas brindando singularidad a cada especie y, aunque no tienen una función esencial en la planta, están relacionados con aspectos como sistemas de defensa y reproducción de las especies; es decir, es la ciencia que se encarga de examinar los metabolitos secundarios ya que son ellos quienes le confieren la actividad biológica a diferentes plantas (Asakawa, 2007).

El estudio fitoquímico tiene como objetivo establecer la presencia o ausencia de los primordiales grupos de metabolitos secundarios presentes en especies vegetales, los cuales pueden ser fenoles y polifenoles, quinonas, flavonas y flavonoides, taninos, cumarinas, terpenoides, alcaloides, lectinas y polipéptidos, glucósidos y saponinas (Prashant, Bimlesh, Mandeep, Gurpreet y Harleen, 2011), así como esteroides y xantonas (Lock, 1988).

Tamizaje fitoquímico

Aunque en la actualidad existen técnicas avanzadas para determinar la naturaleza química de los metabolitos de las plantas, los ensayos fitoquímico tradicionales aún constituyen una forma confiable de realizar un análisis cualitativo de los extractos, ya que arrojan información preliminar acerca de su composición. Cuando se investigan muchos extractos de plantas, esto constituye una ventaja ya que permite descartar todas aquellas especies que

no tienen potencial para ser utilizadas para algún beneficio farmacológico, quedando solamente las que sí lo tienen (Prashant y cols., 2011).

El tamizaje fitoquímico consiste en la obtención de extractos de plantas con solventes apropiados, tales como agua, acetona, alcohol, cloroformo y éter. Otro solvente, el diclorometano, se usa específicamente para la extracción de terpenoides (Prashant y cols., 2011). Posterior a la extracción, se llevan a cabo reacciones de coloración, las cuales son reacciones sensibles, reproducibles y de bajo costo. Algunas de las reacciones evalúan grupos de sustancias y otros la presencia de otros compuestos como ácidos grasos, azúcares reductores, polisacáridos y mucílagos (Sharapin, 2000).

Entre las distintas pruebas químicas de identificación tenemos:

- Prueba de Liebermann-Burchard que se utiliza para la determinación de esteroides y triterpenos.
- Prueba de Tricloruro férrico para compuestos fenólicos.
- Shinoda para flavonoides.
- Fluorescencia UV para cumarinas.
- Prueba de Ácido sulfúrico concentrado para quinonas.
- Prueba de Hidróxido de amonio concentrado para antraquinonas.
- Reactivos de Dragendorff y Wagner para la determinación de alcaloides.
- Prueba de espuma para saponinas.
- Prueba de gelatina para taninos.

Extractos

Un extracto es un tipo de maceración, en la que el líquido solvente es una mezcla de alcohol etílico y agua, que disuelven las sustancias activas contenidas en una planta medicinal. El proceso de extracción implica la extracción de los componentes deseados de la materia de origen vegetal con disolventes adecuados, la evaporación de todo o casi todo el disolvente y el ajuste de los líquidos, masas o polvos residuales a los estándares prescritos. (Bruneton, 2001).

Métodos de extracción

www.bdigital.ula.ve

La extracción es el procedimiento de separación de una sustancia que puede disolverse en dos disolventes no miscibles entre sí, con distintos grados de solubilidad y que están en contacto a través de una interface.

- **Extracción con solventes:** Si una solución acuosa de un compuesto se agita con otro líquido que es inmisible (mutuamente insoluble) con agua, parte del compuesto puede disolverse en el otro solvente; este tipo de extracción se utiliza principalmente para la obtención de sabores y aromas vegetales de suspensiones acuosas de una planta que fue triturada en una licuadora (Jones y William, 2005).

- **Extracción de fase sólida:** Esto implica la adsorción de solutos de un medio líquido en un absorbente sólido por los mismos mecanismos por los cuales las moléculas se retienen en las fases estacionarias cromatografías. Estos adsorbentes vienen en forma de perlas o resinas que pueden ser

utilizadas en columna o en forma de lote. Esto es un método para la purificación de muestras que separa y concentra el analito de la solución de extractos crudos por adsorción en un cartucho desechable de fase sólida. El analito es normalmente retenido en la fase estacionaria, se lava y luego se evalúa con diferente fase móvil. Si un extracto acuoso se pasa por una columna que contiene un envasado de fase inversa, todo lo que es no polar se unirá, mientras que todo lo que es polar pasará a través de él (Patil y Shettigar, 2010).

- **Maceración:** Consiste en remojar el material vegetal con el solvente, para que este penetre la estructura celular y disuelva las sustancias. El material se agita esporádicamente por un periodo mínimo de dos días, luego se decanta el líquido, filtrando y exprimiendo el residuo (Albornoz, 1980).

- **Lixiviación:** El material vegetal pulverizado se coloca en un percolador, haciendo pasar continuamente el solvente. Al atravesar sucesivamente las capas del material, impelido por su propio peso y por la presión de la columna líquida, dicho solvente se satura de los principios solubles (Albornoz, 1980).

- **Digestión:** Es una forma de maceración donde se aplica calor moderado al material pulverizado, lo cual acredita el poder disolvente. Para que el solvente pueda usarse continuamente por reciclaje, se adapta un condensador al balón donde se efectúa la digestión (Albornoz, 1980).

- **Infusión:** Las plantas (hojas, flores y sumidades floridas) se extraen con agua caliente, pero sin someterlas a ebullición; el agua se vierte sobre ellas, manteniendo bien cerrado el recipiente, durante aproximadamente treinta minutos (Albornoz, 1980).

- **Decocción:** El material crudo (cortezas, raíces o tallos relativamente duros), se someten a ebullición con agua, habiéndose colocado previamente un recipiente apropiado, para impedir que éste se derrame (Albornoz, 1980).

- **Extracción continúa:** El material vegetal se trata con disolvente que diluye algunos de sus componentes. Este método utiliza aparatos especialmente diseñados, tales como el Soxhlet y los extractores liquido-liquido (Albornoz, 1980).

Familia Solanaceae

Son plantas herbáceas, árboles y arbustos; con hojas simples, alternas y sin espículas; flores formadas normalmente por 5 sépalos, y 5 pétalos soldados en corolas de morfología diversa: rotácea en *Solanum*, tubulosa en *Datura*; los estambres se insertan en el tubo de la corola y pueden presentar las anteras connadas; sus frutos pueden ser bayas para *Solanum* o capsula para *Datura*. Esta familia Solanaceae (Figura 8) se encuentra distribuida de manera cosmopolita, con una diversidad de 100 géneros y 300 especies aproximadamente (Aizpura, Carretero y Devesa 2004).

Dentro de la familia de las Solanáceas, *Solanum* se incluye en la subfamilia Solanoideae, caracterizada por sus semillas chatas y sus embriones curvos, dentro de esta subfamilia, *Solanum* se dispone en la taxonómicamente compleja tribu Solaneae, un grupo grande de aproximadamente 34 géneros, cuyas relaciones filogenéticas todavía no están completamente aclaradas (Artiles, Morales, Morales, García y Espinoza 2016).

Por otra parte en su interés económico destaca la patata (*Solanum tuberosum*), y el tabaco (*Nicotiana tabacum*, *N. rustica*); como alimento o condimentarías se emplean el pimiento (*Capsicum annum*, *C. frutescens*), berenjena (*S. melongena*) y tomate (*Lycopersicum esculentum*); entre las

utilizadas en jardinería son muy comunes las petunias (*Petunia x hybrida*); los alcaloides (atropina, escopolamina, hiosciamina) que contienen algunas se emplean en medicina: belladona (*Atropa bella-donna*), estramonio (*Datura stramonium*), beleño (*Hyoscyamus niger*); y son conocidas como malas hierbas la *Datura stramonium* y *Solanum nigrum* (Aizpura, Carretero y Devesa 2004). Su descripción taxonómica (Tabla 1):

Tabla 1

Descripción taxonómica de la familia Solanaceae

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Solanales
Familia	Solanaceae
Subfamilia	Solanoideae
Géneros	<i>Solanum</i> , <i>Lycianthes</i> , <i>Cestrum</i> , <i>Nolana</i> , <i>Physalis</i> , <i>Lycium</i> , <i>Nicotiana</i> , <i>Brunfelsia</i> .

Nota: Tomado y modificado de Aizpura, Carretero y Devesa 2004.

La familia Solanaceae sido ampliamente estudiada descubriendo varias moléculas novedosas como esteroides, saponinas, glicósidos y alcaloides en raíces, tallos y hojas. De todas las moléculas antes mencionadas, son los alcaloides a quienes se ha dado una importancia especial ya que éstos han mostrado presentar actividad en todos los casos de estudio realizados; los alcaloides más importantes dentro de la familia son hiosciamina, atropina y escopolamina cuyo efecto farmacológico es competir con la acetilcolina en los receptores del sistema nervioso, pertenecen al grupo de los parasimpáticos (Cañon y Menco, 2018).

Los diferentes metabolitos presentes en esta familia, les confieren distintas funciones medicinales como lo es el caso de la solanina la cual está

presente principalmente en la patata y el tomate y les proporcionan un alto poder tóxico; los tropanos como la atropina y la cocaína que se pueden encontrar en la mandrágora, belladona, estramonio entre otros, la atropina tienen distintas funciones medicas como dilatar la pupila de los ojos en los distintos estudios oftalmológicos, también como estimulador del sistema nervioso central, tratamiento del envenenamiento o insecticidas organofosforados, la escopolamina utilizada en el tratamiento de las náuseas; la nicotina encontrada principalmente en el tabaco, aunque también se encuentra en cantidades menores en la papa, el tomate, la berenjena y el pimentón es una neurotoxina que en particular se utilizada contra los insectos y a bajas concentraciones es un estimulador en los mamíferos; la capsaicina encontrada en el género *Capsicum* el cual es una estimulador específico del dolor en la mayoría de los mamíferos, especialmente aquellos relacionados con la percepción del calor de la mucosa oral y otros tejidos epiteliales (Bartman y Martins 2005).

Entre sus propiedades reportas tenemos:

- **Propiedades analgésicas:** Estudios muestran que las solanáceas tales como *Cestrum dumetorum* (Orcajuda) y *Cestrum nocturnum* (Orcajuda negra) son utilizados para el tratamiento del dolor de cuerpo y bronquitis, un estudio reciente ha demostrado que *C. annum* posee actividad analgésica y antiinflamatoria debido a que posee carotenoides. *Datura stramonium* son utilizados como anestésicos en varios problemas dentales. También se ha reportado el efecto antiinflamatorio de *Solanum lanceolatum*, por otro lado se reportó que las partes aéreas de la planta *Physalis sordida*, han mostrado actividad antiinflamatoria (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

- **Propiedades antineoplásicas:** En un estudio se reportó la presencia de licopeno en oleorresinas de las variedades Zedona y Gironda de *Lycopersicon esculentum* (tomate) y se determinó que el contenido de esta

sustancia poseen gran actividad antimutagénica, *Capsicum annuum* (chile verde poblano), el cual ha demostrado poseer propiedades anticancerígenas. *Physalis philadelphica* Lam. (tomatillo), el cual posee propiedades quimiopreventivas contra cáncer. Se sabe que *Solanum tuberosum* (papa) también juega un papel importante para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. *Solanum pinnatisectum* posee propiedades que inhiben la proliferación de las células de cáncer de hígado y cáncer de colon (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

- **Propiedades hipoglucemiantes:** Existen reportes acerca de la *Margaranthus solanaceus*, donde se menciona su uso para el tratamiento de diabetes y bilis (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

- **Propiedades antibacteriana:** Se ha reportado el empleo de *Datura stramonium* (toloache) para el tratamiento de la gingivitis, la caries y la periodontitis (enfermedades bucales ocasionadas por bacterias, que residen en la cavidad bucal, especialmente el *Streptococcus mutans*), dentro las investigaciones se encuentran la *Margaranthus solanaceus* comúnmente conocida como Totomache y la *Solanum rostratum* Dunal o Diente de perro, las cuales son utilizadas para curar la diarrea. Otra de las solanáceas es la *Solanum hindsianum* o comúnmente llamada Mariola, esta solanácea es utilizada para el tratamiento de enfermedades estomacales y diarrea (comúnmente provocadas por microorganismos). *Capsicum annum* contra *Salmonella typhimurium* y *Pseudomona aeruginosa* presentando actividad bactericida. *Physalis coztomatl* o costomate para el tratamiento de la diarrea, tos e indigestión (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

- **Propiedad antifúngica:** *Solanum chrysotrichum* para tratar hongos asociados con enfermedades cutáneas, ya que en sus extractos se ha encontrado actividad frente a dermatofitos (hongos filamentosos y levaduras), estudios científicos evaluaron los extractos de las hojas para el

tratamiento de micosis (tiña pedís), se encontró que el extracto inhibió el crecimiento de los dermatofitos *Trychophyton mentagrophytes*, *Trychophyton rubrum* y *Microsporum gypseum*. Otra especie evaluada es *Capsicum chinese*, en la cual se ha reportado la presencia de péptidos antimicrobianos que exhiben alta actividad antifúngica contra una amplia gama de hongos, uno de ellos es *Candida albicans* (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

- **Propiedad antiparasitaria:** Dentro de la familia Solanaceae también existen plantas con propiedades antiparasitarias, tal es el caso de *Solanum nudum* conocida también como zapata, se reportó la presencia de esteroides antiplasmodiales los cuales muestran efecto antiparasitario contra *Plasmodium falciparum*, agente causal de la malaria. Otro ejemplo es *Solanum lycocarpum* en la cual están presentes alcaloides con actividad en contra de la esquistosomiasis, enfermedad parasitaria causada por helmintos comúnmente conocidos como gusanos (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

Género *Solanum*

El género *Solanum* es considerado el más amplio dentro de la familia Solanaceae, estas plantas producen una gran diversidad de metabolitos secundarios como alcaloides el cual destaca la solanina, saponinas, flavonoides y aceites esenciales, dichos compuestos son interesantes tanto desde el punto de vista ecológico como farmacológico (Pérez y Rojas, 2013).

Estas plantas se identifican por tener hojas pecioladas, alternas, simples, enteras, lobuladas, con ápices pronunciados; las flores son por lo general blancas o amarillas y los frutos se muestran en forma de bayas. El tamaño de

estas plantas varía desde hierbas pequeñas hasta árboles de más de 20 m de altura (Badillo y Schnee, 1965).

Por otra parte, Artiles y cols., 2016; dicen que el género *Solanum* son plantas herbáceas, arbustivas o trepadoras, con especies comestibles como la patata. Las hojas son alternas u opuestas, simples o pinnadas; las flores están formadas por una o más cimas helicoidales, normalmente escorpioides, a veces umbeliformes, raramente solitarias; el cáliz es campanular y pentalobulado; su fruto es una baya succulenta, con semillas pequeñas, ovoides y comprimidas.



Figura 8. Plantas perteneciente a la familia Solanacea. Recuperado:

https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&biw=1024&bih=467&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQtiUdgM076jEj1vsuxDfE_aoBEBg%3A156

El género *Solanum* ha sido ampliamente estudiado (Ver tabla 2), lo que ha permitido el aislamiento de metabolitos secundarios, como: alcaloides esteroidales, saponinas, flavonoides y aceites esenciales entre los más comunes en este género tenemos (Pérez y Rojas, 2013).

Tabla 2

Especies más comunes del género Solanum.

Nombre del género	Principios activos	Referencias
<i>Solanum dulcamara</i> (dulcamara).	<ul style="list-style-type: none"> • Solaneína • Ácido dulcamaretinico • Aglutininas albuminoides 	Bayeres, 2010
<i>Solanum nigrum</i> (hierba mora)	<ul style="list-style-type: none"> • Solanina • Chaconina • Solasonina 	Bayeres, 2010
<i>Solanum tuberosum</i> (patata)	<ul style="list-style-type: none"> • α-solanina • α y β-solamarina • Vitamina A, C. • Complejo B y P. • Amilopectina • <i>B-amilosa</i> 	Hlava, Pospisil y Stary, 1998
<i>Solanum lycopersicum</i> (tomatera)	<ul style="list-style-type: none"> • Solanina • Vitamina A, B y C • Ácido cítrico. 	Bayeres, 2010

Nota: Elaborado por Montilla y Riera, 2019.

Existe una relación muy estrecha entre la composición química de los diferentes miembros del género *Solanum* y sus efectos. Mediante la purificación de extractos de *Solanum lanceolatum* obtenidos por métodos convencionales se ha logrado obtener dos nuevos pseudoglicolípidos llamados lanceolitoles A1-A7 (1-7) y lanceolitoles B1-B7 (9-15), respectivamente, *Solanum rostratum* es utilizada en México para el

tratamiento de enfermedades gastrointestinales, y se ha detectado en sus extractos la presencia de metilprotodioscina, la cual se determinó por estudios de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (RMN-H¹) a partir de su aglicona, este compuesto también ha sido reportado en otras especies del género *Solanum*, como es el caso de *Solanum indicum* L., se le ha atribuido efecto citotóxico en líneas celulares de cáncer humano, entre ellas la línea celular de glioma GBM8401/TSGH (Galicia, López, Silva y Torres, 2013).

Estudios demuestran distintas propiedades farmacológicas del género *Solanum*, como la actividad antioxidante del fruto de *Solanum melongena* L, dado la alta composición de flavonoides (Domínguez, González y Montes 2007). *Solanum macranthum* (Dunal) presentó actividad insecticida (Florez, Hernández y Vallejo 2010). También presentan actividad antibacteriana como es el caso de tres especies de *Solanum*, *S. hypomalocophyllum* Bitter, *S. mamosum* L y *S. sycophantaduna* L., y actividad antifúngica contra *Candida crusei* (Alarcón, Peña, Usubillaga y Velasco, 2018).

***Solanum betaceum* Cav.**

Según Bazante, (1986), es originaria de América del Sur específicamente de la vertiente oriental de Los Andes. Aunque Albornoz, (1980), indican que también se han encontrado especies silvestres en México, Centro América, Brasil y Argentina, aun cuando la mayor diversidad genética probable la zona andina. El tomate de árbol, es uno de los frutos más exóticos de Sudamérica, característico por su delicioso sabor y aroma. En 1995, su nombre científico "*Cyphomandra betacea*" se sustituyó por "*Solanum betaceum*". Además, es conocido industrialmente como "Tamarillo" en Estados Unidos, "Baum

tomate" en Alemania, "Tomate decera" o "Chimango" en Portugal (Barcia, 2014).

El origen del tomate de árbol es de los Andes de Ecuador, Colombia, Perú, Chile, Argentina y Bolivia (Figura 9). Hoy en día todavía se cultiva en jardines y pequeños huertos para la producción local, y es una de las frutas más populares en estas regiones. Otras regiones de cultivo son las áreas subtropicales en todo el mundo, como Ruanda, Sudáfrica, Darjeeling y Sikkim en la India, Nepal, Hong Kong, China, el Reino Unido, Australia, Bhután y Nueva Zelanda (Vicente, 2019).

La primera cosecha comercializada internacionalmente de tamarillos o el tomate de árbol fue en Australia se produjo alrededor del año de los años de 1995 y 1997, aunque la permacultura y entusiastas de frutas exóticas habían vuelto cada vez más el fruto de todo el país desde mediados de la década de 1970 (Vicente, 2019).

El árbol generalmente forma una única posición vertical tronco con ramas laterales, sus flores y frutos cuelgan de las ramas laterales y sus hojas son grandes, simples y perenne, y tienen un fuerte olor acre. Las flores son racimo blanco-rosado, y la forma de 10 a 50 flores, producen de 1 a 6 frutos por racimo, las raíces son poco profundas y no muy pronunciada, por lo tanto, la planta no es tolerante a la sequía y puede ser dañado por los fuertes vientos (Barcia, 2014).

Se ha descritos varios tipo de tomate de árbol entre los cuales tenemos el tomate de árbol rojo o el naranja son los que tienen un sabor más dulce y semillas más tiernas y pequeñas, el tomate de árbol amarillo suele ser más ácido y duro. A través de los años se ha estudiado la composición química de las diferentes variedades de *Solanum betaceum* Cav. dando como resultado en su estructura algunos compuestos como polifenoles, flavonoides, entre otros (Barcia, 2014). En la actualidad se ha comprado que el tomate de árbol es rico en pro-vitamina A, vitamina E, K, C, F, B-6,

minerales como hierro, fosforo y calcio; pectina, ácido gammaaminobutirico (Tabla 3). En la medicina popular, las hojas y los frutos del tamarillo se usan en el tratamiento del dolor de garganta, inflamación de las amígdalas y encías (Bohs, 1989).

Tabla 3

Composición y propiedades del tamarillo.

Características	Rango
Contenido de solidos solubles	10,0 - 13,5
pH	3,2 - 3,8
Acidez total (g/100gr)	1,0 – 2,4
Humedad (g/100gr)	81,0 – 87,8
Proteínas (g/100gr)	1,5 – 2,5
Grasas (g/100gr)	0,05 – 1,28
Glucosa (g/100gr)	0,5 – 1,0
Sacarosa (g/100gr)	0,3 – 2,5
Fibra (g/100gr)	1,4 – 6,0
Ácido cítrico (g/100gr)	1,27 – 1,80
Vitamina A (I.U)	540 - 2475
Ácido ascórbico (mg/100gr)	19,7 – 57,8
Sodio (mg/100gr)	1,3 – 8,9
Potasio (mg/100gr)	290 – 347
Calcio (mg/100gr)	3,9 – 11,3
Magnesio (mg/100gr)	19,7 – 22,3
Hierro (mg/100gr)	0,40 – 0,94
Cobre (mg/100gr)	0,05 – 0,2
Zinc (mg/100gr)	0,10 – 0,20
Manganeso (mg/100gr)	0,10 – 0,20
Fosfato (mg/100gr)	33,9 – 65,5

Nota: Tomado y modificado de Prohens y Nuez, (2000).

Según Orqueda, (2016) se lograron evaluar los componentes funcionales del polvo obtenido de liofilización de frutos enteros, semillas, pulpa y piel de chilito (*Solanum betaceum* Cav.) cultivado en la región de Yungas, Argentina. Los polvos son una fuente de vitamina C, carotenoides, fenólicos, potasio y fibra (Tabla 4)

Tabla 4

Compuestos fenólicos capacidad antioxidante y antocianinas del tamarillo Solanum betaceum Cav.

País de origen	Color del fruto	Parte del fruto evaluado	Compuestos fenólicos (mg equivalentes del ácido gálico/100gr de muestra fresca)	Capacidad antioxidante (mmol Trolox/g de muestra fresca)	Antocianinas (mg cianidina 3-glucosido/gr de muestra fresca)
Ecuador	Amarillo dorado	Cascara, pulpa y semilla	Cascara (amarillo) 387 (rojo) 620	Cascara (amarillo) 22 (rojo) 40	0,38
	Purpura rojo		Pulpa (amarillo) 78 (roja) 113 Semilla (amarilla) 94 (roja) 152	Pulpa (amarillo) 2,3 (roja) 3,0 Semilla (amarilla) 3,8 (roja) 9,3	
Ecuador	Morado	Endocarpio	Mesocarpio	Mesocarpio	Endocarpio
		y mesocarpio	43 – 54 Endocarpio 120 - 155	1,65 – 2,05 Endocarpio 7,3 – 9,3	1,2-1,7
Venezuela	Rojo	Pulpa y semillas	139		0,29

Nota: Tomado y modificado de Perciado y Bárcenas, (2014).

Según la Federación Nacional de Cafeteros de Colombia, (1990). El tomate de árbol (*Solanum betaceum* Cav.) es una planta arbustiva de tallos semileñosos, que bajo condiciones favorables alcanza un buen desarrollo, encontrándose plantas hasta de 5 metros de altura (Tabla 5).

Tabla 5

Características de la planta (Solanum betaceum Cav.).

Parte de la planta	Características
Raíz	Se distribuyen ramificadas, de color marfil.
Tallo	Es un arbusto de 2 a 3 metros de altura cilíndrico y erecto. Coloración verde oscuro o verde pálido.
Hojas	Son enteras, sencillas, alternas, de forma oval acorazonadas.
Inflorescencias	Es del tipo cima escorpioidea, fragantes, pediceladas y pentámeras.
Fruto	Baya ovoide, alargada puntiaguda o redondeada en un extremo y achatada redondeada en el punto de inserción.
Semillas	De color blanco o amarillento, semiplanas, redondas, el fruto contiene alrededor de 300 a 500 semillas pequeñas, circulares y planas

Nota: tomado y modificado de la Federación de cafeteros de Colombia (1990).



Figura 9. *Solanum betaceum* Cav. Tomado y modificado de Morton, (1987).

Bacterias

Las bacterias son células procariotas que se encuentran siempre en forma unicelular. Están ampliamente distribuidas en la naturaleza, en los ríos, lagos, mares, tierra, así como: en hojas, y las raíces de las plantas, en la piel y el tubo digestivo de animales. Algunos de estos microorganismos forman parte de la microbiota habitual del hombre, sin embargo, la mayoría son patógenos causantes de graves patologías (Prats, 2012).

Entre las estructuras bacterianas, algunas son muy importantes para la supervivencia de la bacteria como membrana citoplasmática, material nuclear, citoplasma, y ribosomas, de modo que su inexistencia las hace inviables; son llamadas estructuras o elementos obligados. Otros elementos, aunque pueden favorecer la supervivencia bacteriana como pared celular, capsula, flagelos, gránulos, fimbrias y esporas no son vitales para el microorganismo. Son los denominados elementos facultativos (Picazo y García, 1999).

La clasificación más sencilla de las bacterias se debe gracias a las características de su pared celular, y se dividen en:

- **Bacterias grampositivas:** La pared celular bacteriana de las bacterias grampositivas, es más gruesa y de estructura más sencilla que la de las gramnegativas, están constituidas por un 60% aproximadamente de peptidoglicano y un porcentaje relativamente bajo de ácidos teicoico y teicuronicos (Figura 10) (Barrios, 1996).

- **Bacterias gramnegativas:** Es química y estructuralmente más compleja que la de las bacterias grampositivas. Está compuesta por una capa fina de peptidoglicano por un espacio periplasmico o zona intermedia,

la membrana externa consiste de una doble capa de fosfolípidos y lipopolisacáridos. Poseen paredes celulares más complejas (tanto desde el punto de vista estructural como químico) que las células grampositivas. Desde el punto de vista estructural, la pared celular contiene dos capas situadas en el exterior de la membrana citoplasmática, inmediatamente por fuera de la membrana citoplasmática se encuentra una delgada capa de peptidoglicano que representa tan solo un 5% a 10% del peso de la pared celular (Figura 10) (Barrios, 1996).

Entre las bacterias más comunes utilizadas en los estudios fitoquímico tenemos:

Staphylococcus aureus: Es un microorganismo que forma parte de la flora bacteriana de la mucosa nasal, aunque también puede hallarse en la piel. Tiene la morfología propia de los estafilococos, es hemolítico, produce la enzima coagulasa y un pigmento carotenoides. Causa procesos patológicos por mecanismo invasivo, toxigénico e inmunitario (Prats, 2012).

Posee gran capacidad invasora por producir numerosas enzimas que lesionan los tejidos facilitando su invasión. El *S. aureus* causa una infección de los folículos pilosebáceos denominada foliculitis. Las heridas, incluyendo las de las incisiones quirúrgicas, pueden infectarse por *S. aureus* dando lugar a supuración; estas infecciones de la piel cuando profundizan a la dermis y al tejido celular subcutáneo, causan celulitis desde los que el estafilococo puede pasar a la sangre dando lugar a una bacteriemia (Prats, 2012).

Enterococcus faecalis: Los enterococos, son cocos grampositivos que se disponen en parejas o cadenas cortas. *Enterococcus faecalis* es la especie de este género que produce infecciones con más frecuencia, entre las que destacan infecciones urinarias, las infecciones intraabdominales, y de las incisiones quirúrgicas del abdomen. La endocarditis, a diferencia de estas infecciones es poco frecuente, pero posee extraordinaria gravedad (Prats, 2012).

Escherichia coli: Es una especie que se encuentra en el tubo digestivo del hombre y de los animales de sangre caliente; sin embargo a principio de la década de 1950 se constató que algunas cepas de esta especie podían causar diarrea y posteriormente se han identificado, como mínimo cinco patogrupos diferentes de *Escherichia coli*, causantes de enteritis por diferentes mecanismos. Estas cepas poseen factores de virulencia que la hacen enteropatógenas como son adhesinas específicas, que tiene un sistema para la penetración intracelular y toxinas (Prats, 2012).

E. coli también es causante de la mayoría de las infecciones urinarias en la mujer. Asimismo, causa con frecuencia infecciones extra intestinales aparte de las infecciones urinarias, como colecistitis, peritonitis, neumonía y bacteriemia (Prats, 2012).

Klebsiella pneumoniae: Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella*, poseen una capsula prominente que les confiere el aspecto mucoso a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos *in vivo*. *Klebsiella pneumoniae*, puede producir neumonía lobular primaria adquirida en la comunidad, que conlleva a la destrucción necrótica de los espacios alveolares, la formación de cavidades y la producción de esputos hemoptísicos. También está asociada a infecciones de heridas, de tejidos blandos, y del aparato urinario (Barrios, 1996).

Pseudomonas aeruginosa: Es un bacilo gramnegativo no fermentador de los carbohidratos, de requerimientos nutricionales sencillos. Cuenta con muchos factores de virulencia, incluidos componentes estructurales, toxinas y enzimas. El sistema de transmisión utilizado por *pseudomonas*, es el sistema de secreción tipo III, resulta especialmente eficaz para la inyección de toxinas dentro de la célula anfitriona. Se ubica en la naturaleza y en los ambientes húmedos de los hospitales; causando diferentes cuadros clínicos (Barrios, 1996).

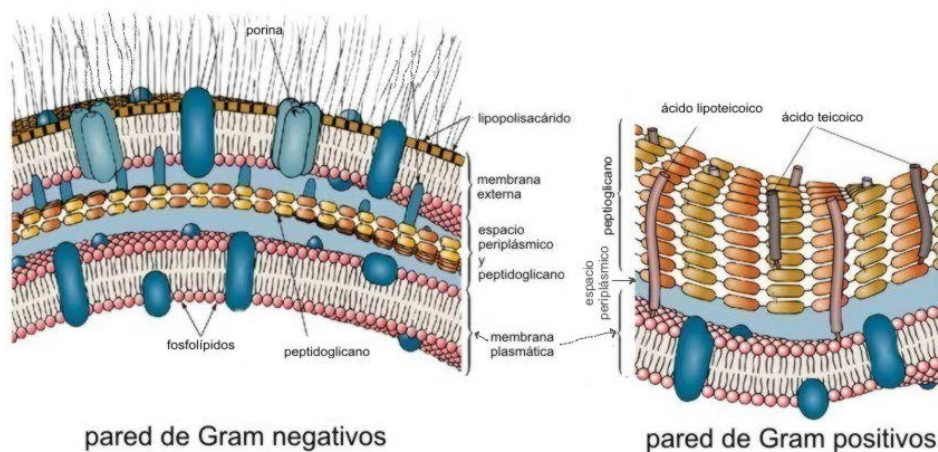


Figura 10. Pared celular de grampositivas y gramnegativas. Tomado y modificado de Arellano, Cardona y Zuñiga, 2017.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia bacteriana se produce cuando los microorganismos, sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos; como resultado, los medicamentos se vuelven ineficientes y las infecciones persisten en el organismo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas.

Este tipo de resistencia puede ser de dos tipos; resistencia natural o intrínseca propia de cada individuo; y la resistencia adquirida fruto de un mal uso de los fármacos, la cual conlleva al fracaso terapéutico (Garbayo, 2017).

El mecanismo de resistencia de las bacterias (Tabla 6) lo realizan mediante la producción de enzimas, bomba de expulsión de flujo, cambios en la permeabilidad de la membrana o alteración en el sitio de acción (Barrios, 1996).

Tabla 6

Grupos de antibióticos y mecanismos de resistencias.

Grupos de antibióticos	Mecanismo de resistencia bacteriano
B-lactámicos	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de enzimas. • Modificación en el sitio blanco (PBP). • Bombas de expulsión de flujo.
Glucopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación en el sitio blanco (aminoácido terminal del tetrapéptido).
Aminoglucósidos Macrólidos, lincosaminas y estreptograminas	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas modificadoras. • Modificación en el sitio blanco (nivel ribosomal). • Bomba de expulsión de flujo (macrólidos).
Quinolonas	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación en el sitio blanco (topoisomerasa). • Bomba de expulsión de flujo.
Diaminopiridinas/sulfonamidas	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación en el sitio blanco (enzima diana). • Bombas de expulsión de flujo.

Nota: Tomado y modificado de Forbes, Sahm y Weissfeld, (2007).

Actividad Antibacteriana

Las plantas desde la antigüedad se han utilizado para múltiples fines, sus extractos y/o compuestos puros, promueven oportunidades ilimitadas para el desarrollo de nuevas drogas, que pueden ser utilizados para el control microbiano. El desarrollo farmacéutico comienza con la identificación de los principios activos, para después ser utilizados en distintos ensayos biológicos para obtener información sobre la capacidad antimicrobiana del compuesto de interés (Castillo, García y Sánchez, 2016).

Existen distintas pruebas de sensibilidad las cuales son de vital importancia ya que se pueden obtener distintos beneficios, como el establecer una terapia alternativa para combatir las bacterias, estas deben provenir de pacientes aislados o de cepas de la American Type Culture Collection (ATCC) (Castillo y Cols, 2016).

. Entre los métodos para evaluar la sensibilidad tenemos:

1. Método de difusión en placa: consiste en una serie de pasos rigurosos que van desde la selección del material vegetal, el microorganismo, el medio de cultivo y la preparación del inóculo. Para ello se puede utilizar:

1.1 Disco-difusión en agar (Kirby Bauer): Un método muy utilizado por su sencillez para el estudio de la sensibilidad de las bacterias. Se basa en la inhibición del crecimiento de la bacteria alrededor de un disco cargado con un antimicrobiano que difunde en un medio sólido (Prats, 2012). Esta técnica consiste en la siembra de la bacteria en la superficie de una placa con un medio de cultivo, sobre el que se depositan unos discos de papel cargados con una cantidad precisa de antibiótico, que difunde casi instantáneamente a través del agar, formándose un gradiente de concentración del mismo

alrededor del disco. Posteriormente, se lleva a incubar a 37 °C durante 18 horas (Prats, 2012).

El microorganismo crece en la superficie de la placa, pero alrededor de los discos se forman unos halos de inhibición más o menos grandes, dependiendo de la mayor o menor sensibilidad de la bacteria a cada antibiótico. Se mide el diámetro de halo (expresado en milímetros) y se lleva a las tablas que correlaciona los diámetros con la sensibilidad (Prats, 2012).

1.2 Método modificado de pozos de agar: Se deposita el inóculo y se siembra sobre las superficies del agar selectivo estipulado para este método; seguido de ello se hacen los pozos sobre la superficie del agar con el apoyo de un sacabocados estéril de 6 mm de diámetro y en cada uno de ellos se deposita de 10 a 25 µL de los extractos a evaluar, estándares (control positivo y negativo) y blanco por triplicado, se deja reposar por espacio de 30 min (para evaporar el líquido), finalmente se incuba con la caja invertida a 35±2°C por 24 h para bacterias y a 29±2°C por 48 h en caso de levaduras, posteriormente se miden los halos de inhibición (Ríos, Recio y Villar, 1988).

2. Métodos en dilución: son apropiados para la determinación cuantitativa de la actividad antimicrobiana, en ella una cantidad del extracto de la planta es mezclado con una cantidad del medio de cultivo (Castillo y cols., 2016).

2.1 Concentración mínima inhibitoria (Dilución en caldo): Es la mínima concentración de un antimicrobiano que previene el desarrollo visible de un microorganismo en una prueba de sensibilidad por dilución en caldo. La metodología más común para la determinación de la CMI es la que utiliza diluciones seriadas al medio (por Ej. 1, 2,4, 8,16 µg/mL etc.). También existen otros esquemas de dilución, que utilizan unas pocas concentraciones (hasta dos), concentraciones "Breakpoint" o que agregan concentraciones entre las que se ensayan normalmente; por ejemplo: 4, 6, 8, 12, 16 µg/mL (Malbrán, 2012).

Antibióticos

Los antibióticos son sustancias que incluso en pequeñas concentraciones inhiben el crecimiento, la multiplicación de las bacterias y hongos. Se dice que solo si influyen sobre la multiplicación de las bacterias tienen acción bacteriostática, y si las células blancas mueren tienen acción bactericida. La mayoría de los antibióticos son producidos por microorganismos, sobre todo por bacterias del género *Streptomyces* y ciertos hongos. También existen antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y los inhibidores de la girasa (Leza, Lizasoain, Lorenzo, Moreno, Moro y Portolés, 2008).

Ellos utilizan distintos mecanismos de acción para destruir al microorganismo, entre ellos están:

- **Inhibición de la síntesis de la pared celular:** inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, los β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos y monobactámicos) actúan a nivel de las PBP, los Glucopéptidos interfiere en la síntesis del peptidoglicano, y la bacitracina que actúa en la síntesis y transporte de los precursores del peptidoglicano (Leza y cols., 2008).

- **Inhibición de la membrana externa:** polimixinas como la colistina la cual altera la permeabilidad de la membrana la cual produce la pérdida de componentes esenciales y por lo tanto la muerte de la bacteria (Leza y cols., 2008).

- **Inhiben la síntesis de proteína:** están los que actúan a nivel de la subunidad 30S, como los Aminoglucósidos, tetraciclinas y gliciliclinas los cuales impiden que el ARNt forme complejos de iniciación; y los que actúan a nivel de la subunidad 50S, como los fenicoles que bloquean la formación de enlaces peptídicos, macrólidos, lincosaminas y estreptograminas que

bloquean al ARNt, y oxazolidonas interfieren en el complejo de iniciación (Leza y cols., 2008).

- **Inhibición en la síntesis de ácidos nucleicos:** las rifamicinas actúan a nivel de la ARN polimerasa y las Quinolonas a nivel de las ADN en la topoisomerasa (Leza y cols., 2008).

- **Inhibición en la síntesis de cofactores metabólicos:** sulfonamidas que actúan a nivel de la dihidropteroatosintetasa; y las diaminopiridinas que actúan a nivel de las dihidrofolato reductasa (Leza y cols., 2008).

Definición de Términos

Externalidad: también llamada efecto externo es una situación en la cual un agente se ve beneficiado o perjudicado por la acción de otros, sin importar o recibir ninguna compensación a cambio (Ramiro, 2010).

Antocianina: es el grupo más extendido de los flavonoides, responsable de la mayoría de los colores rojo, rosado, azul y morado de las plantas; estas son muy importantes en la atracción de animales para la polimerización y dispersión de las semillas (Taiz y Zeiger, 2006).

Macroelementos: son elementos químicos simples cuya presencia e intervención es imprescindible para la actividad de las células; son los que el organismo necesita en mayor cantidad y se miden en gramos (Cuamatzi y Melo, 2007).

Antioxidantes: es cualquier sustancia que cuando se encuentra presente en concentraciones pequeñas en relación con los de un sustrato oxidable, demora significativamente o previene la oxidación de dicho sustrato (Halliwell, 1997).

Antinociceptivas: alteración de los aspecto generales de la intensidad del dolor (Lorenzo, 2015).

Taxonomía: es una ciencia que procura identificar, delimitar, nombrar y clasificar las especies (Llosa, 2003).

Solvente: es el medio en el cual se dispersa un soluto (Correa, 2002).

www.bdigital.ula.ve

Operacionalización de las Variables

En este estudio por ser una investigación de causa y efecto (confirmatoria), las variables son de tipo cuantitativas, discreta (variable independiente), y continua (variables dependiente), sus indicadores derivan de las bases teóricas (Tabla 7 y 8). Este proceso de operacionalización de las variables asegura que las metas propuestas en los objetivos puedan alcanzarse (Hurtado, 2010).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 7

Operacionalización de la variable dependiente. Actividad antibacteriana del *Solanum betaceum* Cav.

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición conceptual ¿Qué es?
Actividad antibacteriana del <i>Solanum betaceum</i> Cav.	Dependiente Explicativa y discreta	La actividad antibacteriana es la capacidad que poseen algunas sustancias de inhibir o incluso destruir microorganismos estas pueden ser producidas por un microorganismo o sintetizada químicamente (Leza , Lorenzo, Moreno, Lizasoain, Moro, Portolés y Velasquez, 2008).
4. Definición operacional ¿Cómo se mide?	5. Dimensiones	6. Indicador
La actividad antibacteriana se puede medir por: Método de difusión del disco Kirby Bauer	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 • <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 • <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 • <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 23357 • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 	<ul style="list-style-type: none"> • Activo, Leve y Moderado (De Armas, Rodríguez y Salazar, 2013). • Presencia o ausencia del halo de inhibición.

Nota: Elaborado por: Montilla, Morillo, Obregón y Riera, (2019).

Tabla 8

Operacionalización de la variable independiente. Estudio Fitoquímico de las hojas Solanum betaceum Cav.

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición conceptual ¿Qué es?
Estudio fitoquímico de las hojas <i>Solanum betaceum</i> Cav.	Independiente Explicativa Cualitativa	El objetivo de un estudio fitoquímico es determinar la presencia, o ausencia de los principales grupos de metabolitos en una especie vegetal a saber: alcaloides, antraquinonas, naftoquinonas, esteroides, triterpenos, flavonoides, taninos, saponinas, cumarinas, lactonas terpénicas y cardiotónicos. En el estudio fitoquímico preliminar, es posible orientar investigaciones posteriores para determinar la actividad biológica de las especies en cuestión y los principios activos (Marcano y Hasewaga, 2002).
4. Definición operacional ¿Cómo se mide?	5. Dimensiones	6. Indicador
Pruebas químicas también conocidas como Tamizaje fitoquímico. .	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Dragendorff, Meyer. • Prueba de espuma. • Flavonoides: Shinoda. • Taninos: prueba de gel-gelatina. • Antraquinonas: hidróxido de amonio concentrado. • Cumarinas: fluorescencia. • Esteroles y triterpenos: Liebermann-Burchard. • Fenoles: cloruro férrico 	<ul style="list-style-type: none"> • Precipitado de color naranja. • Espuma que perdura en tiempo y tamaño. • Presencia de un color. • Precipitado. • Color rojo o rosado. • Fluorescencia azul o verde. • Color rojo, azul y verde. • Cambios de color.

Nota: Elaborado por: Montilla, Morillo, Obregón y Riera, (2019).

Hipótesis

Desde la antigüedad la planta de *Solanum betaceum* ha sido utilizada de manera medicinal para tratar distintas enfermedades, en vista de los diferentes reportes sobre los metabolitos secundarios presentes en el género *Solanum*, e incluso en distintas partes de la planta de la especie *Solanum betaceum*; es de esperar que los metabolitos secundarios encontrados en las hojas de la planta en estudio presenten actividad antibacteriana frente a las diferentes cepas bacterianas de referencia ATCC.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

El tipo de investigación se refiere a la clase de estudio que se va a ejecutar. Orienta sobre el propósito general del estudio y sobre la forma de recolectar los datos necesarios. En este orden de ideas, los tipos de investigación pueden ser: exploratoria, descriptiva, analítica, comparativa, explicativa, predictiva, proyectiva, interactiva, confirmatoria y evaluativa (Hurtado, 2010). Por lo tanto esta investigación es de tipo confirmatoria ya que se desea confirmar la relación entre la composición química de los extractos de *Solanum betaceum* Cav. y la actividad antibacteriana.

Diseño de Investigación

La investigación a realizar tendrá un diseño experimental, el cual se define como un estudio donde se manipulan una o más variables independientes (supuestas causas-antecedentes), para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre una o más variables dependientes (supuestos efectos-consecuentes), dentro de una situación de

control creada por el investigador (Hurtado, 2010). Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio “A” de Productos Naturales “Dr. Carl Seelkopt” del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes.

Población y Muestra

Unidad de Investigación

La población, definida por Balestrini (2005), “se entiende como un conjunto finito o infinito de personas, objetos, casos o elementos que presentan características comunes.” La unidad de estudio en esta investigación será la especie *Solanum betaceum* Cav., situada en el arado 2, El Valle, Municipio Libertador, Estado Mérida.

Selección del tamaño de la muestra

La muestra es, en esencia un subgrupo de la población; digamos, un subconjunto de elementos que pertenecen a ese conjunto definidos en sus características al que llamamos población (Hernández, Fernández y Baptista 1998). La muestra estará representada por las hojas de la planta *Solanum betaceum* Cav.

Sistema de Variables

En toda investigación es importante plantear variables, ya que éstas permiten relacionar algunos conceptos y hacen referencia a las características que el investigador va a estudiar. Aunque Hurtado (2010) prefiere usar el concepto de “evento”, el cual es más amplio pero el mismo incluye el término variable y es el que discutirá a continuación. De acuerdo al uso que se le da a las variables, se clasifican en variables dependientes y en variables independientes. En un estudio experimental la variable dependiente es la característica que se investiga y que siempre debe ser evaluada, mientras que la variable independiente es la característica que se puede medir por separado y que puede ser causa de la variable dependiente. Las variables que tiene relación con el objetivo de la investigación son las siguientes: Variable dependiente: Actividad antibacteriana. Variable independiente: Estudio fitoquímico de los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav.

Instrumento de Recolección de Datos

En este proyecto de investigación se empleó la observación estructurada; como técnica, la cual consiste en visualizar la presencia o ausencia de los diferentes metabolitos secundarios presentes en los extractos de la planta a través de reacciones químicas cualitativas. Además de describir, la actividad activo, leve o moderado, o la presencia o ausencia del halo de inhibición, de los diferentes microorganismos en estudio mediante la medición de los halos de inhibición frente a las concentraciones de los

extractos obtenidos de *Solanum betaceum* Cav.; descritos en las tablas de resultados 11 y 14 respectivamente.

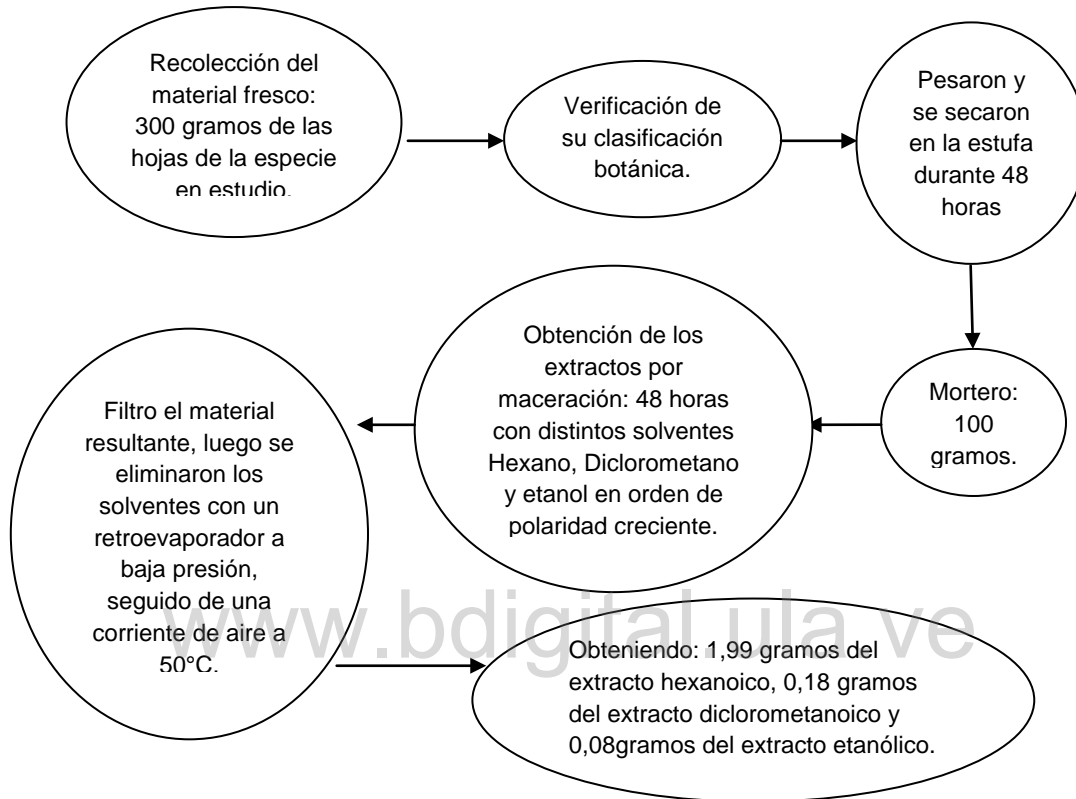
Procedimientos de la Investigación

El procedimiento que se realizó en esta investigación consta de la recolección del material y las pruebas químicas de laboratorio. En la recolección del material se obtuvo 300 gramos de hojas, una vez obtenida la planta, se verificó su clasificación botánica ubicándola en la literatura química, esto para tener conocimiento sobre los posibles compuestos químicos. La planta se recolectó en el arado 2, El Valle, Municipio Libertador, Estado Mérida y procesada en el Laboratorio "A" de Productos Naturales "Dr. Carl Seelkopt", del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, de la Universidad de Los Andes.

Las hojas fueron utilizadas para la obtención de los extractos, se pesaron y secaron en la estufa durante 48 horas, luego se procedió a moler en un mortero obteniendo 100 gramos, para la elaboración de los extractos se colocó el material vegetal a macerar por 48 horas, este procedimiento se realizó 3 veces con cada solvente (Hexano, diclorometano y etanol) en orden de polaridad creciente, 100 g del material vegetal por cada 500 mL del respectivo solvente, cada extracto se filtró con el material resultante, para luego eliminar los solventes que se utilizaron con un rotaevaporador a baja presión, seguido de una corriente de aire a 50 °C obteniendo 1,99 gramos del extracto de hexano cuyo rendimiento fue de 1,99%, 0,18 gramos de diclorometano con un rendimiento de 0,18% y 0,08 gramos de extracto etanólico, con un rendimiento de 0,08% (Esquema 1).

Esquema 1

*Obtención de los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav.*



Determinación de metabolitos secundarios

Los extractos de la planta, se utilizaron para establecer qué actividad biológica posee a través de un tamizaje fitoquímico en el cual utilizaremos diferentes técnicas como:

a) **Determinación de Alcaloides:** Se tomó una porción del extracto etanólico, y se adicionó 5 mL del HCl al 10 %, se calentó en baño de maría por 10 min, se dejó enfriar y luego se filtró; posteriormente se dividió el

filtrado en dos tubos (1,0 mL) de ensayos identificados para cada reactivo. Se adiciono al respectivo tubo el reactivo de Wagner y Dragendorff hasta que se observó turbidez y precipitados (Herrera, Villegas y López 2010).

b) **Determinación de saponinas:** En dos tubo de ensayo se colocó 1mL de solución acuosa del extracto etanólico y diclorometanoico respectivamente, se agitó vigorosamente durante 1 min, la ausencia de espuma, indico la negatividad de la prueba (Marcano y Hasewaga, 2002).

c) **Determinación de flavonoides:** Se disolvió 2 mL de extracto diclorometanoico y etanólico en el solvente de origen, se adiciono 2 gotas de HCl concentrado, luego se colocó un trozo de magnesio metálico, la formación de una coloración naranja a rojo indica la presencia de flavonas, si es rojo flavonoles y si es magenta flavononas (Marcano y Hasewaga, 2002).

d) **Determinación de taninos:** A 1mL del extracto etanólico se adiciono 2mL de agua destilada, de esta solución se adiciono a una solución de gelatina al 1%; la formación de un precipitado blanco indica la presencia de taninos (Marcano y Hasewaga, 2002).

e) **Determinación de antraquinonas y quinonas:** Se colocaron 5 mL del extracto diclorometanoico y etanólico en una capsula de porcelana y se concentró a sequedad, posteriormente se dividió el extracto siruposo en 2 porciones. Se agregó 1 gota de hidróxido de amonio concentrado a una parte de los extracto; la ausencia de una coloración roja indica la negatividad de la prueba para antraquinonas. Se agrega 1 gota de ácido sulfúrico concentrado a otra porción de los extractos; la ausencia de una coloración roja indica la negatividad para quinonas (Marcano y Hasewaga, 2002).

f) **Determinación de cumarinas:** Se disolvió la muestra en 1mL de etanol y en otro tubo con 1 mL de diclorometano, se agregó unas gotas de hidróxido de amonio concentrado a ambos tubos, se llevaron los tubos a la lámpara de luz ultravioleta (UV) a 365 nm, la ausencia de fluorescencia azul indicó la negatividad de la prueba. (Marcano y Hasewaga, 2002).

g) **Determinación de esteroides y triterpenos:** Se realizó la prueba de Liebermann-Burchard. En tres tubos de ensayo limpios y secos se tomó una pequeña cantidad de los extractos (hexanoico, diclorometanoico y etanólico) previamente llevados a sequedad, se adiciono diclorometano en cantidad suficiente para cubrir las muestras, se colocó en el ultrasonic hasta disolver las muestras, se añadió 0,5 mL de anhídrido acético, luego se adicionó cuidadosamente por las paredes de los tubo 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se consideró positiva al observar una coloración azul o verde que indico la presencia de esteroides (Marcano y Hasewaga, 2002).

h) **Determinación de compuestos fenoles:** Prueba del FeCl_3 : a los extractos (diclorometanoico y etanólico) se disolvieron en agua y posteriormente se añadió unas gotas de cloruro férrico al 5 %, la coloración verde oscura indicó la presencia de derivados del catecol (Marcano y Hasewaga, 2002).

Determinación de la Actividad Antibacteriana por el Método de Difusión en disco (Kirby-Bauer)

La técnica está basada en el método originalmente descrito por Bauer y cols., (método de Kirby-Bauer). Esta prueba se desarrolló en el Laboratorio de Actinomicetos del Instituto de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes (ULA), bajo la asesoría de las Profesoras Yndra Cordero e Ysbelia Obregón (Esquema 2).

Bacterias estudiadas: para este estudio se seleccionaron cinco especies de bacterias: dos especies pertenecen a las bacterias grampositivas y tres pertenecientes a las bacteria gramnegativas de referencia internacional de la

Colección de Cultivos Tipo Americano (ATCC), estas bacterias fueron obtenidas del cepario del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes a cargo de la Licenciada María Eugenia Nieves (Tabla 9).

Tabla 9

Cepas de referencia internacional de la Colección de Cultivos Tipo Americano (ATCC).

Bacterias Gram positivas (ATCC).	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212
Bacterias Gram negativas (ATCC).	
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 23357
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853

Nota: Elaborado por: Cordero y Obregón, (2019).

Preparación de placas: en las placas de Petri se preparó el medio de cultivo colocándose aproximadamente 20 mL de Agar Müeller Hinton (Merck ®) estéril, dejándose solidificar a temperatura ambiente (Bauer, Kirby Sherris y Turck 1966).

Preparación de pre-inóculos bacterianos: las cepas a ensayar se incuban en agar Müeller Hinton a 37 °C 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). Una vez que se obtienen las cepas bacterianas frescas y purificadas se preparó el inóculo bacteriano con la ayuda de una asa en aro estéril, tomándose de ésta manera una pequeña cantidad de colonias para

luego ser suspendidas en una solución de Cloruro de Sodio (NaCl) al 0,85 % previamente estéril, hasta alcanzar la turbidez del patrón de MacFarland N° 0,5 equivalentes a 10^{6-8} UFC/mL.

Preparación de los inóculos bacterianos: una vez que se obtuvieron las cepas bacterianas frescas y purificadas, se preparó el inóculo bacteriano con la ayuda de un asa estéril, tomándose de esta manera una pequeña cantidad de colonias para luego ser suspendidas en tubos 13x100 previamente estéril que contenían 5 mL de una solución de Cloruro de Sodio (NaCl) al 0,85 % hasta que alcanzó una turbidez equivalente al patrón de Mac Farlán (10^{6-8} UFC/mL).

Inoculación de las placas: una vez preparada las placas, se inocularon en forma homogénea en la superficie de cada una de ellas con cada uno de los inóculos bacterianos previamente preparados en solución de NaCl al 0,85 % (bacterias en estudio), utilizando para ello un hisopo de algodón estéril.

Preparación de los discos: se utilizaron discos de papel filtro Whatmann N° 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 μ L de la muestra en estudio 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 (Tabla 10) y como control negativo discos impregnados con 10 μ L del solvente dimetil sulfóxido (DMSO).

Tabla 10

Antibióticos empleados como control positivo para el estudio de la actividad antibacteriana.

Bacterias (ATCC).	Antibióticos comerciales		
	E (15 µg)	AMP (10 µg)	PIP (100 µg)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	32 mm	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	32 mm	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	-	-	27 mm
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 23357	-	-	27 mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	27 mm

Leyenda: E: Eritromicina ®. AMP: Ampicilina ®. PIP: Piperacilina ®. mm: milímetros.

Nota: Elaborado por: Cordero y Obregón, (2019).

Colocación de los discos impregnados: en las placas de Petri con Agar Müeller Hinton previamente inóculados con cada cepa estudio, se colocaron los discos impregnados con 10 µL de cada una de la dilución de 10.000 ppm de la muestra a ensayar y se colocaron los discos de antibióticos comerciales como control positivo (Tabla 10) correspondiente a cada de las cepas en estudio, además del control negativo; usando una pinza metálica previamente esterilizada (National Committee for Clinical Laboratory 1997).

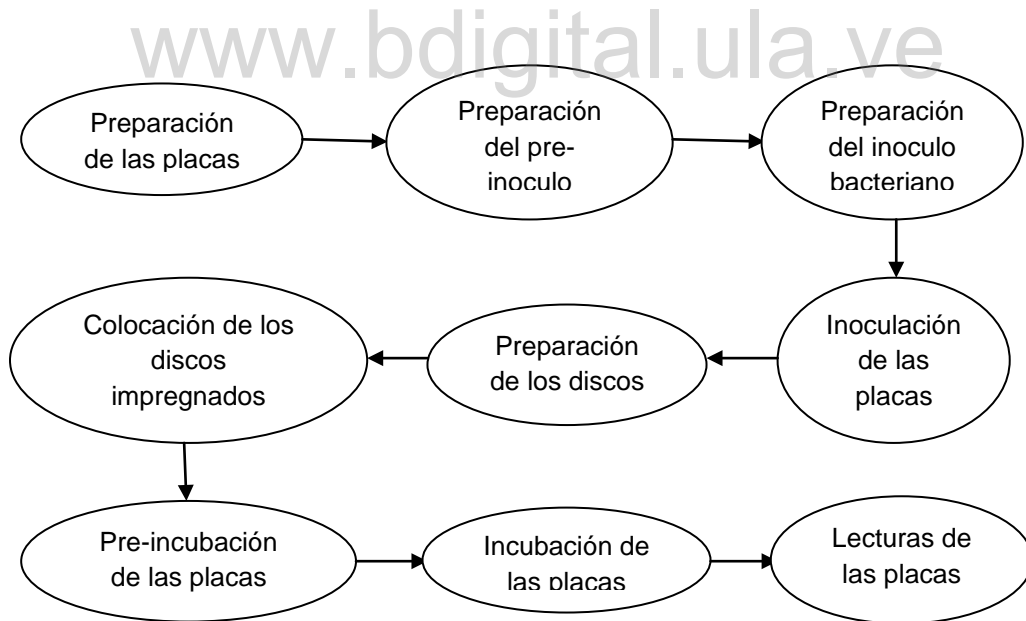
Pre-incubación e incubación de las placas: después de haber colocado los discos en las placas con Agar Müeller Hinton previamente inóculados, estas se dejaron en la nevera a temperatura de 4 °C aproximadamente durante 30 min (pre-incubación), con la finalidad de que los discos impregnados con sus diferentes muestras difundieran a través del Agar, para

luego llevarlas a la estufa durante 24 h a temperatura de 37 °C en posición invertida en atmósfera aeróbica (incubación).

Lectura de las placas: luego de ser incubadas cada una de las placas por un lapso de tiempo de 24 h estas fueron revisadas para realizar la lectura de las mismas con una regla milimétrica. Donde se consideró un resultado positivo o sensible (presencia de actividad antibacteriana) cuando se observó un halo de inhibición alrededor del disco, y se tomó como resultado negativo o resistente (sin actividad antibacteriana) la ausencia de dicho halo. El diámetro de la zona de inhibición producto de la actividad antibacteriana de las muestras en estudio se expresó en milímetros (mm).

Esquema 2

Actividad antibacteriana de los extractos de Solanum betaceum Cav.



Diseño de Análisis

Los enfoques que se utilizaron para el análisis de los datos fueron cuantitativos y cualitativos. El enfoque cuantitativo utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis establecidas previamente, y confía en la medición numérica, el conteo y en el uso de la estadística para intentar establecer con exactitud patrones en una población, en el presente estudio este tipo de datos está dado por la actividad antibacteriana y la medición de sus halos de inhibición. El enfoque cualitativo se basa en métodos de recolección de datos sin medición numérica, sin conteo, utiliza las descripciones y observaciones. Este enfoque está dado por el tamizaje fitoquímico y sus diferentes pruebas.

Por lo tanto, se analizó numéricamente los datos recolectados de la unidad de estudio, con el fin de medir la actividad antibacteriana de los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav.

El enfoque cualitativo, se utiliza para descubrir y refinar preguntas de investigación. A veces, pero no necesariamente, se prueban hipótesis. Por lo regular, las preguntas e hipótesis surgen como parte del proceso de investigación y este es flexible, y se mueve entre los eventos y su interpretación, entre las respuestas y el desarrollo de la teoría. En la investigación la realización del estudio fitoquímico permitió el conocimiento de la composición química de la planta para así llevar a cabo la investigación.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Resultados

Estudio fitoquímico preliminar

Los extractos obtenidos a partir de las hojas de la planta *Solanum Betaceum* Cav., fueron sometidos a las distintas pruebas químicas preestablecidas para conocer el grupo de metabolitos secundarios presentes en la muestra; siendo de forma cualitativa la revelación de cada uno de los componentes por fenómenos químicos de reacción como: viraje de color, precipitados, turbidez del medio, producción de espuma y fluorescencia por exposición a la luz UV. Estos fenómenos fueron los indicativos primordiales para la presencia de los metabolitos presentes de la planta en estudio (Tabla 11 y 12).

Tabla 11

Resultados del tamizaje fitoquímico realizado a los extractos obtenidos de las hojas de Solanum betaceum.

Prueba química	Hexano	Diclorometano	Etanol
Triterpenos y esteroles	Triterpenos: - Esteroles: +++	Triterpenos: - Esteroles: +++	Triterpenos: - Esteroles: +++
Compuestos fenólicos	ND	-	++ (verde)
Flavonoides	ND	-	+
Alcaloides			
Dragendorff	ND	ND	++
Mayer	ND	ND	ND
Wagner	ND	ND	+
Taninos	ND	ND	+
Cumarinas	ND	-	-
Antraquinonas	ND	-	-
Quinonas	ND	-	-
Saponinas	ND	-	-

Leyenda: Negativo: (-), Positivo: (+), Abundante: (+++), Moderado: (++) , No Determinado: ND.

Nota: Elaborado por: Montilla y Riera (2020).

Tabla 12

Reporte de resultados ilustrados del tamizaje fitoquímico de *Solanum betaceum* Cav.

Fotos de los resultados	Fotos de los resultados
	
<p>Interpretación de los resultados Prueba: Liebermann-Burchard. Metabolitos determinados: triterpenos y esteroides. Reporte: positivo para esteroides (verde)</p>	<p>Interpretación de los resultados Prueba: tricloruro férrico. Metabolitos determinados: compuestos fenólicos. Reporte: negativo para el extracto diclorometano. Positivo para el extracto etanólico con una coloración verde.</p>
Fotos de los resultados	Fotos de los resultados
	
<p>Interpretación de los resultados Prueba: Shinoda. Metabolitos determinados: flavonoides Reporte: negativo para el extracto diclorometano. Positivo para el extracto etanólico con la presencia de un color rojo/naranja.</p>	<p>Interpretación de los resultados Prueba: fluorescencia UV. Metabolitos determinados: cumarinas. Reporte: negativo para los extractos diclorometano y etanol.</p>

Tabla 12 (continuación)

Reporte de resultados ilustrados del tamizaje fitoquímico de *Solanum betaceum* Cav.

Fotos de los resultados



Fotos de los resultados



Interpretación de los resultados

Prueba: H₂SO₄[].
Metabolitos determinados: quinonas.
Reporte: negativo para los extractos diclorometano y etanol.

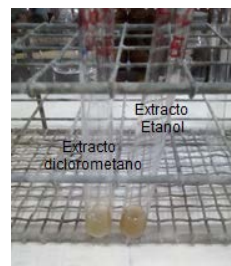
Interpretación de los resultados

Prueba: NH₄OH[].
Metabolitos determinados: antraquinonas.
Reporte: negativo para los extractos diclorometano y etanol.

Fotos de los resultados



Fotos de los resultados



Interpretación de los resultados


Prueba: reactivo de Dragendorff, reactivo de Wagner.
Metabolitos determinados: alcaloides.
Reporte: positivo para el extracto etanólico con ambos reactivos.

Interpretación de los resultados

Prueba: espuma.
Metabolitos determinados: saponinas.
Reporte: negativo para los extractos diclorometano y etanólico.

Tabla 12 (continuación)

Reporte de resultados ilustrados del tamizaje fitoquímico de Solanum betaceum Cav.

Fotos de los resultados	Interpretación de los resultados
	Prueba: gelatina. Metabolitos determinados: taninos. Reporte: positivo en el extracto etanólico.

Nota: elaborado por: Montilla y Riera, (2020).

Evaluación de la actividad antibacteriana

Se determinó a través del método de difusión en disco en agar (Kirby-Bauer), en los tres extractos (Hexano, Diclorometano y Metanol); con concentraciones madres de 10.000 ppm de solución (Tabla 13 y 14), frentes a las diferentes cepas ATCC: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853 y *Klebsiella pneumoniae* ATCC 23357.

Tabla 13

Lectura de los halos de la inhibición de los antibióticos referencias frente a cepas bacterianas ATCC.

Cepas bacterianas ATCC	Halos de inhibición en mm					
	ERI (15 µg)		AMP (100 µg)		PIP (100 µg)	
	CLSI	CE	CLSI	CE	CLSI	CE
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	≥ 23	26	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	-	≥ 17	10	-	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	≥ 21	20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	-	-	≥ 21	18
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 23357	-	-	-	-	≥ 21	18

Leyenda: ERI: Eritromicina ® 15 µg. APM: Ampicilina ® 100 µg. PIP: Piperacilina ® 100 µg. mm: Milímetros. CLSI: Lectura de los halos de inhibición recomendados por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínicos. CE: Cepas ensayadas.

Nota: Elaborado por: Cordero y Obregón, (2020).

Tabla 14

Resultados obtenidos para la determinación de la actividad antibacteriana de los extractos de las hojas del Solanum betaceum.

Muestras ensayadas [] 10.000 ppm	Bacterias ATCC				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 23357
EHH	7 mm	7 mm	7 mm	10 mm	9 mm
EHD	0 mm	7 mm	8 mm	9 mm	9 mm
EHE	7 mm	7 mm	9 mm	9 mm	8 mm
DMSO (C-)	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm

Leyenda: EHH: Extracto Hojas Hexano, EHD: Extracto Hojas Diclorometano, EHE: Extracto Hojas Etanol, mm: Milímetros. DMSO: dimetil sulfoxido, C-: Control negativo.

Nota: Elaborado por: Cordero y Obregón, (2020).

www.bdigital.ula.ve **Discusiones**

En la presente investigación se obtuvieron por maceración los extractos de hexano, diclorometano y etanol de las hojas de *Solanum betaceum* Cav., a los cuales se les realizaron las pruebas químicas cualitativas que demostraron la presencia de algunos metabolitos secundarios como: alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides y taninos. Posteriormente se realizó un screening antibacteriano el cual nos permitió conocer la actividad de dichos extractos.

El estudio realizado por Saptarini y Herawati (2018), demostró que las semillas del tamarillo contiene alcaloides, polifenoles, flavonoides, monoterpenoides y sesquiterpenoides; correlacionando esta investigación con la nuestra en la cual se demostró que la mayoría de estos metabolitos

(alcaloides, compuestos fenólicos y flavonoides) también están presentes en las hojas del *Solanum betaceum* Cav.

Por otra parte; Saavedra y Vargas (2018), en su estudio de extracto crudo etanólico y sumo de fruto del tomate de árbol, identificó polifenoles flavonoides, alcaloides, triterpenos y saponinas; estos últimos siendo un diferimiento con respecto al tamizaje de nuestra investigación ya que no se demostró la presencia de saponinas ni triterpenos en las hojas del *Solanum betaceum* Cav.

Por otro lado; Navarro (2017), en su estudio identificó en el fruto del *Solanum betaceum* Cav., taninos, flavonoides y alcaloides; confirmando que dichos metabolitos están presentes en las hojas de dicha especie

En otro sentido; Cañon y Menco (2018), en el estudio fitoquímico preliminar en frutos, hojas y tallos; estableció la presencia de alcaloides, esteroides, fenoles, taninos, cumarinas y quinonas en la especie *Solanum crinitipes* Dunal, coincidiendo con la especie estudiada *Solanum betaceum* Cav. la presencia de dichos metabolitos, exceptuando cumarinas y quinonas. Los mismos autores demostraron que el extracto de *Solanum crinitipes* Dunal presentó actividad antibacteriana contra la cepa de *Staphylococcus aureus*, en concordancia con nuestro estudio el cual manifestó actividad antibacteriana en la fracción de hexano y etanol de la planta estudiada contra dicha cepa.

Fitrianingsih, Hazar y Tazqiyah (2019). En su estudio demostraron que el extracto etanólico del fruto de tamarillo presentó actividad antibacteriana frente a las cepas de *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*; coincidiendo con nuestra investigación en la cual la misma planta presentó actividad antibacteriana contra las cepas en estudio.

Heredia, Martin; Perez y Orozco (2019), en su estudio realizado a las hojas de la especie *Solanum dolichosepalum* en el extracto etanólico mostraron un leve efecto inhibitorio contra *S. aureus*, aunque el extracto

etanólico fue el más activo contra *S. aureus*. En nuestro estudio el extracto etanólico de las hojas de *Solanum betaceum* presento una actividad leve frente a *S. aureus*, concordando ambos resultados a pesar de ser especies distintas.

Por otra parte, Villalobos (2019), llego a la conclusión de que el extracto etanólico de *Solanum nigrum* a distintas concentraciones tiene efecto antibacteriano *in vitro* de tipo bactericida contra *S. aureus*. Relacionándolo con nuestra especie estudiada ya que el extracto etanólico presento actividad antibacteriana contra la misma cepa.

Soto (2014); comprobó que la especie *Solanum multifidum* presenta alcaloides en el extracto etanólico de su fruto, los cuales les proporcionan su actividad antibacteriana frente a las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*; concordando con el género estudiado ya que extracto etanólico de las hojas de *Solanum betaceum* Cav., mostro actividad contra dichas cepas.

Según De Armas, Rodríguez y Salazar (2013). En su estudio realizado a la planta *Melochia villosa*, concluyeron que un extracto a una concentración de 40.000 ppm, presenta actividad antibacteriana leve cuando el diámetro de su halo de inhibición es de 7-8 mm, Activo 9 mm y Moderado 10 mm; relacionándolo con nuestro trabajo ya que nos permitió clasificar el resultado de los halos de inhiación en leve, activo y moderado; en el extracto de hexano presento un halo de inhibición de 7 mm (leve) para *S. aureus*, *E. faecalis* y *E. coli*; 10 mm (moderado) para *P. aeruginosa* y 9 mm (activo) para *K. pneumoniae*; en el caso del extracto de diclorometano mostro un halo de inhibición de 7 mm (leve) para *E. faecalis*, 8mm (leve) para *E. coli*, 9mm (activo) para *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*; y en el extracto etanólico *S. aureus* y *E. faecalis* presento un halo de inhibición de 7mm (leve), *E. coli* y *P. aeruginosa* 9mm (activo) y *K. pneumoniae* de 8mm (leve).

Domingo y López (2003), indicaron que algunos metabolitos secundarios como fenoles presentaron actividad antibacteriana contra *S. aureus*; taninos contra bacterias, flavonoides contra *S. mutans*, alcaloides contra cocos grampositivos, estos resultados fueron similares a los nuestros, en los que se demostró la presencia de dichos metabolitos en las hojas del *Solanum betaceum* Cav., presentando actividad antibacteriana contra las cepas estudiadas.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- En los extractos hexanoico y diclorometanoico de las hojas de *Solanum betaceum* Cav. se determinó la presencia de esteroides.
- En el extracto etanólico se demostró la presencia de esteroides, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides y taninos.
- Los extractos hexanoico y etanólico obtenidos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav. presentaron actividad antibacteriana contra las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Y el extracto diclorometanoico mostró actividad antibacteriana frente a las cepas estudiadas excepto sobre *Staphylococcus aureus*.
- Este es el primer reporte sobre la composición química y antibacteriana de las hojas de *Solanum betaceum* Cav.
- La composición química de hojas y frutos según los resultados obtenidos y las referencias consultadas, son similares.

Recomendaciones

- Utilizar técnicas cromatográficas para separar los metabolitos secundarios presente en los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav.
- Utilizar el método de difusión en pozo para evaluar la actividad antibacteriana de los extractos de *Solanum betaceum* Cav.
- Evaluar si los extractos de las hojas de *Solanum betaceum* Cav. presentan otro tipo de actividad biológica como antioxidante o antifúngica.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOHEMEROGRAFIA

- Aizpura, L., Carretero, A., y Devesa, F. (2004). *Flora Arvense de Navarra*. Universidad pública de Navarra, Pamplona España.
- Alarcón, L., Peña, A., Usubillaga, A., y Velasco, J., (2018). Actividad antimicrobiana de los extractos polares de tres especies de *Solanum*: *S. hypomalocophyllum* Bitter, *S. mammosum* L. y *S. sycophanta* Dunal de Venezuela. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Universidad de Los Andes Venezuela. Disponible: <http://bdigital2.ula.ve:8080/xmlui/bitstream/handle/654321/2360/art6.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Consultado: 2020, Febrero 22].
- Albornoz, A. (1980). *Productos naturales sustancias y drogas extraídas de las plantas*. Universidad Central de Venezuela, Caracas Venezuela. Librería Sánchez. Barcelona, España.
- Anaya, L., Espinosa, J., y Cruz, R. (2001). *Relaciones químicas entre organismos: aspectos básicos y perspectivas de su aplicación*. San Rafael, México: Plaza y Valdés.
- Anon, (2003). Determination of minimum inhibitory concentration (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clinical Microbiology and Infection*, 9, 1.
- Arellano, J., Cardona, L., y Zuñiga, I. (2017). Tinción de gram y su importancia en la clasificación de bacterias para el tratamiento de patologías relacionadas. *Ciencia en blog*. Disponible en: <http://cienciaenunitolima.blogspot.com/2017/08/blog-post.html>
- Artiles, A., Espinoza, G., García, Y., Morales Astudillo A. y Morales Palacio, A. (2016). *Caracterización fenotípica y genética de cuatro especies silvestres del género Solanum, sección Lycopersicon* [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Facultad de biología, universidad de la

Habana. Ciudad de la Habana, Cuba. Disponible: <http://scielo.sld.cu/pdf/ctr/v37n3/ctr13316.pdf> [Consultado: 2019, diciembre 21].

Asakawa, Y. (2007). Biologically active compounds from bryophyte. *Pure applied Chemistry*, 79(4), 80 -120.

Ávila, J., y Ruales, J. (2016) Influencia del estrés luminoso e hídrico en la postcosecha, propiedades Físico-Químicas y estimación de la capacidad antioxidante del tomate de árbol (*Solanum betaceum* Cav.) genotipo gigante amarillo. *Revista Iberoamericana de Tecnología Postcosecha*, 17(1), 30-40.

Badillo, V., y Schnne, L. (1965) *Claves de las familias de plantas superiores de Venezuela*. Universidad Central de Venezuela, Maracay, Venezuela 131-136.

Balestrini, M. (2005). *Como se Elabora un Proyecto de Investigación*. Caracas: Editorial Consultores y Asociados.

Barcia, C. (2014). *Efectos de la deshidratación sobre la capacidad antioxidante y el contenido de polifenoles de la pulpa concentrada de tomate de árbol morado (Solanum betaceum)*. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Facultad de ciencias de la ingeniería carrera ingeniería de los alimentos, Universidad tecnológica Equinoccial. Quito. Disponible: http://repositorio.ute.edu.ec/bitstream/123456789/5126/1/58789_1.pdf [Consultado: 2019, diciembre 21].

Bartman, T., y Martins, T. (2005). Reconstruction of Solanaceae phylogeny using the nuclear gene SAMT. *Systematic Botany*: 30(2), 435-447.

Barrios, A. (1996). *Microbiología*. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela 60-61.

- Bauer, A., Kirby, W., Sherris, J., y Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *American Journal of Clinical Pathology*. 45, 493-496.
- Bazante E. (1986) *Cultivo del tomate de árbol Quito*: MAG. 12.
- Bayeres, M., (2010). *Solanum*. Herbario virtual. Disponible: <http://herbariovirtualbanyeres.blogspot.com/2010/09/solanum-nigrum-solano-negro-herba-mora.html>
- Bohs, L. (1989). Ethnobotany of the genus *Cyphomandra* (Solanaceae). *Economic Botany*, 43(12), 143-163.
- Bruneton, J. (2001). *Farmacognosia, fitoquímico, plantas medicinales*. Zaragoza, España. Editorial: ACRIBIA, S. A.
- Castillo, L., García, P., y Sánchez, E. (2016). *Actividad antimicrobiana*. Universidad Autónoma de Nuevo León, México. Editorial OmniaScience
- Cañon, T., y Menco, M. (2018). *Estudio fitoquímico de la especie vegetal Solanum crinitipes Dunal y evaluación de su uso como agente antimicrobiano* [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales, Bogotá. Disponible: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/993/1/ESTUDIO%20FITOQU%20C3%8DMICO%20DE%20LA%20ESPECIE%20VEGETAL%20Solanum%20crinitipes%20Dunal%20%28Solanaceae%29%20Y%20EVALUACION%20DE%20USO%20COMO%20AGENTE%20ANTIMICROBIANO%20%281%29.pdf>. [Consultado: 2019, Septiembre 22].
- Carey, F. (2003). *Química orgánica*. 5ta edición. Editorial Mc. Graw-Hill.
- Carvajal, L., Hata, Y., Sierra, N., y Niño, D. (2009). Análisis fitoquímico preliminar de hojas, tallos y semillas de cupatá (*Strychnos schultesiana krukoff*). [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Bogotá, Colombia. Disponible: <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgxwGCQWtxhfVmjfcQDwStJpLRchW?projector=1&messagePartId=0.2>. [Consultado: 2020, febrero 03].

- Carvalho, L., Brandão, M., Santos-Filho, D., López, J., y Krettli, A., (1991). Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied *in vivo* in *Plasmodium berghei*-infected Mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 9(24)1113-1123.
- Colina, A. (2016). Determinación cualitativa y cuantitativa de flavonoides y taninos, actividad antioxidante de las hojas de “*Muehlenbeckia hastulata*” IM johnst de la zona de yacay cusco. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. San Marcos, Lima, Peru. Disponible: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/7121/Colina_ra.pdf?sequence=1. [Consultado: 2019, Septiembre 09].
- Cordiés, L., Machado, L., y Hamilton, M. (1998). Principios generales de la terapéutica antimicrobiana, *Acta médica*, 8(1), 13-27.
- Correa, C. (2002). *Fenómenos químicos*. Fondo. Medellín Colombia. Pag 139.
- Cuamatzi, O., y Melo, V. (2007). *Bioquímica de los procesos metabólicos*. 2da edición. Reverté. Caracas, Venezuela. Pág. 359.
- Dewick, P. (2002) *Medicinal Natural products: A Biosynthetic Approach*. 2^a edición. Editorial John Wiley & sons, LTD. Reino Unido
- De Armas, H., Rodríguez, F., y Salazar, J. (2013). *Estudio fitoquímico preliminar y bioactividad de la planta Melochia villosa proveniente del estado Amazonas, Venezuela*. (tesis de pregrado). Universidad de Oriente, Venezuela.
- D’Arcy, W. (1991). The Solanaceae since 1976, with a review of its biogeography. In: J. G. Hawkes, R. N. Lester, M. Nee y N. Estrada (eds.). *Solanaceae III: Taxonomy, Chemistry and Evolution*. Great Britain: Royal Botanical Gardens, Kew, 75-137.
- Díaz, C., y Munera, G. (2002). *Contribución al conocimiento de los sistemas productivos de tomate de árbol, lulo, granadilla y mora*. Seminario I. Colombia

- Doughari, J. (2012). *Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*. Recuperado de <http://www.intechopen.com>
- Domingo, P., y López, M. (2003). Plantas con acción antimicrobiana. *Revista Española de Quimioterapia*, 16(4), 385-393.
- Domínguez, M., González, J., y Montes, Y. (2007). Breve reseña de la especie *Solanum melongena* L. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. V.12 N.3 Ciudad de la Habana.
- Espin, S., González, S., Taco, V., Poveda, C., Ayuda, B., González, A., y Santos, C. (2016). Phenolic composition and antioxidant capacity of yellow and purple-red Ecuadorian cultivars of tree tomato (*Solanum betaceum* Cav.). *Food Chemistry*, 194(12), 1073-1080.
- Federación de Cafeteros de Colombia. (1990). *Descripción taxonómica de Solanum betaceum Cav.* Recuperado: <http://www.federaciondecafeteros.org>.
- Fernández, F., López, J., Ponce, L. y Machado, C. (2003). Resistencia bacteriana. *Revista cubana de medicina militar*, 8(1), 8-9.
- Fitrianiingsih, S., Hazar, S. y Tazqiyah, A. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Terong Belanda (*Solanum Betaceum* Cav.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes* dan *Staphylococcus Epidermidis*. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Indonesia. Disponible:<http://repository.unisba.ac.id:8080/xmlui/handle/123456789/21933>. [Consultado: 2020, febrero 05].
- Florez, Y., Hernández, J., y Vallejo, G. (2010). Evaluación de la actividad insecticida de *Solanum macranthum* (Dunal) sobre ninfas de los estadios IV y V de *Rhodnius pallescens*, *Rhodnius prolixus*, *Rhodnius colombiensis* Ciudad de la Habana. *Revista Cubana Farmacológica*. 44(1).
- Fontana, J. (1998) Selective polarity and adsorption guided extraction/purification of *Annona* sp. Polar acetogenins and biological

- assay against agricultural pests. *Applied Biochemistry Biotechnology*, 70/72(1), 67-76.
- Forbes, B., Sahm, D. y Weissfeld, A. (2007). *Diagnostico microbiológico*. 12^a edición. Editorial Panamerica. Caracas-Venezuela.
- Galicia, G., López, L., Silva, S., y Torres, M. (2013). Solanaceas Mexicanas: Una Fuente de Nuevos Agentes Farmacológicos. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*, 5(10).
- Garbayo, L. (2017). Planeta de formación y universidades CEAC. *Organización Mundial de la Salud*.
- Gonzales, E., Guzmán, L., y Navarro, H. (2018). Influencia de las zonas de crecimiento en la composición físico química del fruto de *Solanum betaceum* Cav. *Revista de la Sociedad química de Perú*. 84, 35-48.
- Goyal, N., y Sharman, S. (2014). Bioactive phytoconstituents and plant extracts from genus *Heliotropium*. *Review article*. Pag 217-225. India.
- Halliwell, J. (1997). *Metabolism, nutricion y shot*. Editorial Panamericana. Bogota, Colombia. Pág. 295.
- Heiser, C. (1969). Systematics and the origin of cultivated plants. *Taxon* 18: 36-45.
- Heredia, C., Martin, D., Pérez, C., y Orozco, M. (2019). *Actividad antibacteriana de extractos alcohólicos de hojas de Solanum dolichosepalum* (Bitter). [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Universidad Juan de castellano, Colombia. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7029465>. [Consultado: 2020, Febrero 20].
- Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (1998). *Metodología de la investigación*. México D.F.: McGraw-Hill interamericana editores.
- Herrera, A., Villegas, M., y López, R. (2010). *Evaluación de las respuestas morfogenicos y tamizaje fitoquímico de callo obtenido a partir de disco de hoja de Azadirachta indica* A. juss (Mellaceae). [Trabajo en línea].

- Trabajo de investigación. Universidad de Quindío, Colombia. Disponible:http://blade1.uniquindio.edu.co/uniquindio/revistainvestigaciones/adjuntos/pdf/bac9_N2209.pdf. [Consultado: 2019, diciembre 27].
- Hlava, B., Pospisil, F. y Sary, F. (1998). *Guía en color para plantas para el cuidado de la belleza natural*. Prada. Editorial Artia. Pág. 236.
- Hurtado, J. (2010). *El proyecto de investigación. Comprensión holística de la Metodología de la investigación*. Caracas, Bogotá: Ediciones Quirón. 80-85.
- Hunziker, A. (1979). *South American Solanaceae en J. G. Hawkes (ed.) The Biology and Taxonomy of the Solanaceae*. Academic Press, New York.
- Jonas, L., y William P. (2005). *Principios de química*. 3^{era} edición. Editorial Panamericana. Caracas-Venezuela.
- Leza, J., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Moreno, A., Moro, M. y Portolés, A. (2008). *Farmacología Básica y Clínica*. 18^a edición. Editorial Panamerica. Caracas-Venezuela.
- Llosa, Z. (2003). *Zoología general*. Editorial universidad estatal a distancia. San José, Costa Rica. Pág. 04.
- Lock, D. (1988). *"Investigación Fitoquímica" Métodos En El Estudio De Productos Naturales*. Pontificia Universidad Católica del Perú.
- Long, J. (2001). Una semblanza de Solanaceae. *UNAM*. Instituto de investigaciones históricas, México DF.
- Lorenzo, P. (2015). *Farmacología básica y clínica*. Editorial Panamerica. Caracas, Venezuela. Pág. 229
- Malbrán, C. (2012). Método de determinación de sensibilidad antimicrobiana por dilución. *MIC testing*, 32(2), 14-27.
- Marcano, D., y Hasewaga, H. (2002). *Fitoquímica orgánica*. Caracas, Venezuela: Universidad Central de Venezuela.
- Morton, J. 1987. Tree Tomato. p. 437–440. In: *Fruits of warm climates*. Julia F. Morton, Miami, FL.

- National Committee for Clinical Laboratory. (1997). Prueba de susceptibilidad antimicrobiana por difusión en agar. *National Committee for Clinical Laboratory standards, Villanova*. 17(1).
- Navarro, A. (2017). *Evaluación físico-química del fruto de Solanum betaceum procedentes de Celendín y de Huayrapongo, Región Cajamarca* [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Universidad Agraria La Molina, Perú. Disponible: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/UNALM/2688>. [Consultado: 2018, noviembre 19].
- Orandy, M.; Rivas, C. y Verde, M. (2016). *Investigación de plantas de importancia médica*. Universidad autónoma de Nuevo León, México. Editorial OmniaScience.
- Orqueda, F. (2016). Investigaciones culturales. *Consejo nacional de investigaciones científicas y técnicas*. Peru.
- Patil, P., y Shettigar, R. (2010). An advancement of analytical techniques in herbal research. *Journal of Advanced Science and Research*. 1(1), 8-14.
- Perciado, G., y Bárcenas, M. (2014). *El tamarillo y su importancia como fuente de compuestos antioxidantes*. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Universidad de las Américas. Disponible: <http://web.udlap.mx/tsia/files/2015/05/TSIA-81-Preciado-Iniga-et-al-2014.pdf>. [Consultado: 2019, diciembre 21].
- Pérez, A., y Rojas, L. (2013). *Farmacología y Fitoquímica del Genero Solanaceae*. Editorial Academia Española.
- Picazo, J., y García, J. (1999) *Compendio de microbiología médica*. Madrid, España: Harcourt International.
- Prashant, T., Bimlesh, K., Mandeep, K., Gurpreet, K. and Harleen, K. (2011). Phytochemical Screening and Extraction: a Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, (1)1, 98-106.

- Prats, G. (2012). *Microbiología clínica*. Barcelona, España: Editorial Medica Panamerica.
- Prohens, J., y Nuez, F. (2000). The tamarillo. *Small fruits Review*, 1 (2),43-68.
- Raddick, J. (1986). *Steroidal Alkaloids of the Solanaceae*, In: William G. D'Arcy (ed.) *Solanaceae: Biology and Systematics*. New York, Columbia University Press
- Ramiro, M. (2010). *Ética y medicina*. Dykinson. Madrid, España. Pag. 48.
- Ríos, J., Recio, M., y Villar, A. (1988). Screening methods for natural products with antimicrobial activity: a review of the literature. *Journal of Ethnopharmacology*, 23(2), 127-149.
- Saptarini, N., y Herawati, I. (2018). The effect of acetic on total anthocyanins content and antioxidant activity of tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.). *Journal Pharmacy Research*, 12(3), 6-8.
- Sharapin, N. (2000). *Fundamentos de la tecnología de productos fitoterapéuticos*. Colombia: Roberto pinzón.
- Saavedra, M., y Vargas, L. (2018). *Características farmacognósticas y cuantificación de flavonoides totales del fruto de Cyphomandra betacea "tomate de árbol"*. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Trujillo, Perú. Disponible: <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgxwDrHnCphvZGbmjWKQFWlpMZgCL?projector=1&messagePartId=0.1>. [Consultado: 2019, septiembre 13].
- Soto, M. (2014). Actividad antinociceptivas y antibacteriana de los alcaloides totales de dos especies de la familia Solanaceae. *Revista cubana de plantas medicinales*, 19 (4).
- Soto, M. (2014). *Estudio Fitoquímica de las hojas, flores y frutos de Solanum multifidum Lam. Y Lycianthes lycioides hassl (Solanaceae) procedentes del cerro de campana, región la libertad, Perú*. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Disponible:

- <http://www.dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10249>. [Consultado: 2019, septiembre 13].
- Sumner, J. (2000). *The natural history of medicinal plants*. Portland, Estados Unidos: Timber Press.
- Taiz, L., y Zeiger, E. (2006). *Fisiología vegetal*. Vol. 1. Third. Los Ángeles, california, EEUU. Pag 551.
- Vicente, S. (2019). Tomate de árbol: nombre científico, propiedades, beneficios y más. *Botanical-online*.
- Villalobos, (2019). Efecto antibacteriano *in vitro* de los extractos etanólicos de *Cinchona officinalis* (cascarilla) y *Solanum nigrum* (hierba mora) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Universidad Cesar Vallejo. [Trabajo en línea]. Trabajo de investigación. Disponible: <http://repositorio.ucv.edu.pe/handle/UCV/40091>. [Consultado: 2020, Febrero 20].
- Wang, S. y Zhu, F. (2020). Tamarillo (*Solanum betaceum*) composición química, propiedades biológicas e innovación del producto. *Tendencias en ciencias y tecnología de los alimentos*, (95), 45-58.