

Eficacia de la Palta como Antibacteriano frente a *Mycobacterium Tuberculosis*

Effectiveness of Avocado as an Antibacterial Against *Mycobacterium Tuberculosis*

Camacho Soliz Sonia Rosalía¹, Carme Valdivia Flavio Cesar², Condori Salluco Nelson Franco³, Fuentes Aguilar Fanor Junior⁴

Resumen

La palta (*Persea americana*) es uno de los frutos con bastante abundancia en Bolivia, esto se debe a su capacidad de producirse en climas templados y cálidos, lo que trae consigo múltiples beneficios para la salud, pues hay evidencia científica que sugiere que la palta podría tener efectos para inhibir o destruir el desarrollo de múltiples microorganismos. Así mismo se pudo evidenciar que los extractos Clorofórmicos y Etanólicos de la semilla de la palta si tiene un efecto bacteriostático y bactericida contra cepas de *M. tuberculosis*, por inducir la liberación de radicales libres, sin embargo estos extractos también han demostrado tener eficacia contra otras cepas bacterianas, micóticas y parasitarias y algunos virus.

Palabras claves: extracto clorofórmico, extracto etanólico, tuberculosis

Abstract

The avocado (*Persea americana*) is one of the most abundant fruits in Bolivia, due to its capacity to be produced in temperate and warm climates, bringing multiple health benefits, as scientific evidence suggests the avocado may have effects in inhibiting or destroying the growth of multiple microorganisms. Likewise, it has been shown that the chlorophormic and ethanolic extracts of avocado seed have a bacteriostatic and bactericidal effect against strains of *M. tuberculosis*, by inducing the release of free radicals; furthermore, these extracts have also been shown to be effective against other bacterial, fungal and parasitic strains and some viruses.

Keywords: chloroform extract, ethanolic extract, tuberculosis

La tuberculosis es una de las infecciones respiratorias, más comunes, por tal motivo se considera endémica en Bolivia y de alto impacto para la salud pública a nivel mundial, debido a que es la causante de más de 10 millones de afecciones pulmonares y 1,5 millones de defunciones anualmente y considerada la causa principal de fallecimientos de las personas con VIH¹.

Por tal razón se han desarrollado estrategias de tratamiento farmacológico bien definidos como la combinación de: Isoniazida, Rifampicina, Prizinaida y Etambutol, los cuales brindan curación completa en el 95% de los casos y a veces son usados como profilaxis, sin embargo resulta interesante destacar que la palta “*Persea americana*” tiene efectos contra infecciones parasitarias, microbiológicas y víricas a través de extractos derivados de su semilla³.

Se han descrito diferentes extractos de *P. americana* que tienen una posible aplicación clínica, como: Extractos Hexánico y Metanólico (MeOH) que tienen cierta actividad bacteriostática in vitro contra *Candidiasis*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia pachydermatis*; los extractos

Etanólicos (EtOH) y Cloroformicos (CHCL) tienen actividad antiprotozoaria in vitro contra *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis*⁵.

En conjunto el extracto Clorofórmico muestra actividad bactericida y bacteriostática contra las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y otras cepas de micobacterias no tuberculosas, por su parte los extractos Etanólicos solo afectan al crecimiento de las cepas de *M. tuberculosis* y no así de las micobacterias no tuberculosas⁵.

El posible uso de estos extractos de la palta *Persea americana* se ve favorecido por el hecho de que es un fruto que existe en abundancia en toda América y en Bolivia se encuentra en las zonas tropicales de los Valles y Yungas⁶. Otro punto a favor de su posible uso es que las antiguas culturas usaban las semillas de la palta ya sea de forma cruda o tostada para aliviar la diarrea, conocimiento que no está descrito, por lo que no es una práctica muy aplicada en la actualidad por los pueblos originarios⁷.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia de la palta como antibacteriano frente a *Mycobacterium tuberculosis*, realizando una recolección bibliográfica, para sugerir una alternativa de tratamiento en el campo de la medicina natural con una base científica.

Revisión bibliográfica

Historia de la tuberculosis

¹Estudiantes de tercer año de la Facultad de Medicina Dr. Aurelio Melean - Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.
<https://orcid.org/0000-0002-7143-6069>
<https://orcid.org/0000-0002-7221-8063>
<https://orcid.org/0000-0002-8457-8226>
<https://orcid.org/0000-0002-7192-7538>

*Correspondencia a: Nelson Franco Condori Salluco

Correo electrónico: nelson.comdori798@gmail.com

Recibido el 01 de septiembre de 2021. Aceptado el 01 de diciembre de 2021.

A largo de la historia, la humanidad se ha enfrentado a muchas enfermedades, algunas que nos llevaron a vivir epidemias y pandemias que han llegado a poner en peligro su propia existencia, un ejemplo de esas enfermedades fue y continúa siendo la Tuberculosis, esto se debe a su capacidad de ser transmitida por el aire y su capacidad de desarrollar resistencia⁸.

El desarrollo de resistencia de *M. tuberculosis* es consecuencia del incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes y al uso indiscriminado de los antibióticos. El primer fármaco que se usó fue la Estreptomina el cual mejoró mucho su eficacia junto con Tiacetazona y Ácido Para-Aminosalicílico, posteriormente Isoniazida junto con Rifampicina y Etambutol (1962) y así cada nuevo fármaco trajo consigo mutaciones en la bacteria y con ello resistencia⁹.

Estructura y clasificación de *M. Tuberculosis*:

El orden Actinomycetales incluye cuatro familias importantes de microorganismos, tales como: Mycobacteriaceae, Actinomycetaceae, Streptomycetaceae y Nocardiaceae. La familia Mycobacteriaceae tiene dos especies principales: El bacilo causante de lepra (*Mycobacterium leprae*) y el bacilo causante de tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). Actualmente se han incorporado al género *Mycobacterium* más de 120 especies diferentes, estas presentan la característica de ser Ácido-Alcohol Resistentes (BAAR) debido a su alta carga de lípidos (Ac. micólicos) en su pared celular¹⁰, que le dan la propiedad de crecimiento lento, resistencia a detergentes y antibióticos de uso común, además de que es un importante componente de la antigenicidad¹¹.

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia, no formadora de esporas, tienen un crecimiento relativamente lento con un periodo de incubación de 2-7 días¹¹. Poseen una envoltura constituida por una cápsula que es la capa externa de la envoltura y sirve de protección contra múltiples factores externos¹².

La pared se localiza por debajo de la cápsula separada por el espacio periplásmico, posee un elevado contenido en lípidos (50–60%), que la hace refractaria al ataque por hidrólisis enzimática. Es una efectiva barrera para los agentes antimicrobianos convencionales y está constituida por el complejo de Ácidos Micólicos–Arabinogalactano–Peptidoglucano (Magp), pero esta difiere en las diferentes especies de *M. tuberculosis*¹³. Por su parte la membrana celular son derivados de los fosfolípidos altamente glicosilados como la Lipoarabinomanan (LAM), que igual le confiere antigenicidad¹².

Factores de virulencia de *M. Tuberculosis*:

Conocido las características estructurales del género *Mycobacterium*, es necesario estudiar los genes, y los componentes de la bacteria que participan en la virulencia, con el fin de conocer los posibles mecanismos patogénicos¹⁴, de los cuales se hacen mención de algunos factores.

Multiplicidad de lípidos únicos, como: Lipoarabinomanan (LAM), Trehalose 6,6'-dimicolate (TDM) y Phthiocerol

Dimycocerosate (PDIM), siendo LAM, una de las principales estructuras de la pared celular, es la que inhibe la producción de Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) en los macrófagos, debido a que actúa sobre los radicales libres de O₂ que inhibe la proteína C quinasa, y obstaculiza la activación de la transcripción de TNF- α , lo que contribuye a su persistencia. El TDM presenta un efecto negativo en las células, siendo esta un inhibidor de la migración de las células polimorfonucleares. Los PDIM tienen una función más relevante en *M. leprae*, debido a que contribuye en la invasión a las neuronas por su unión a la laminina. Otros lípidos son: SL que median la inhibición de la estimulación de los macrófagos, las DAT que se presume impiden la linfoproliferación y los PGL que inhiben la respuesta proinflamatoria¹⁵.

Entre los principales factores de virulencia proteicos se encuentra la proteína Hsp α , que controla la latencia de *M. tuberculosis*, otro elemento son las proteínas de filtrado celular ESAT6/CFP-10 cuya secuencia de genes está contenida en todas las cepas patogénicas de *M. tuberculosis* y *M. bovis*¹⁵, por otro lado, existe una lipoproteína de 19kDa del cual se cree que pueda inhibir ciertas respuestas del macrófago relacionadas con la función del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase II (MHC-II)¹⁶.

La proteína OmpA que forma parte de la familia de porinas, juega un papel fundamental en la respuesta bacteriana frente a condiciones de estrés por Ph ácido¹⁵, otros factores son las enzimas como SodA, SodC, KatG y AhpC, que atenúan los radicales de oxígeno liberados durante la respiración anaerobia y los generados dentro del macrófago como mecanismo de supervivencia¹⁶.

Aún continúa en estudio en la determinación de los factores de virulencia, como por ejemplo el gen *phoP*, al cual se le atribuye la supervivencia de *M. tuberculosis* intracelularmente, este hallazgo condujo al uso de técnicas de biología celular y molecular, así como la secuenciación completa del genoma de *M. tuberculosis*¹⁶.

Patogenia

El bacilo es capaz de evadir la respuesta inmune por diferentes mecanismos, por lo que el conocimiento de estos permitirá la creación de nuevas estrategias terapéuticas para el control de la infección por *M. tuberculosis*:

1. Inhibición de la fusión y maduración fagosoma-lisosoma: en este proceso intervienen los factores de virulencia como: LAM recubierto de manosa o ManLAM, que se encuentra en la envoltura celular, otras moléculas unidas a LAM: lipoproteína G (LprG), proteína quinasa G (PKG) y SecA-2¹⁷.

2. Ruptura del fagosoma: el problema de la ruptura del fagosoma para *M. tuberculosis*, radica en su translocación al citosol y el acceso a los nutrientes, el responsable es un antígeno de las células T conocido como ESAT-6 secretado por el Sistema de secreción tipo IV¹⁷.

3. Inhibición del estrés oxidativo generado en el macrófago: Como parte de la respuesta inmunitaria dentro de los macrófagos, se generan radicales libres que están bajo el control de la Oxidasa Fagocítica e iNOS(óxido nítrico

sintasa inducible). La oxidasa fagocítica, reduce el oxígeno molecular a productos intermedios conocidos como Anión superóxido (ROI). Por su parte iNOS genera Óxido Nítrico, que combinado con el anión superóxido, produce Especies Reactivas al Oxígeno (EROS). Sin embargo a pesar de este ambiente hostil en el macrófago, *M. tuberculosis* sobrevive gracias a su maquinaria que consiste en elementos enzimáticos y factores transcripcionales reguladores de la expresión de génica, estos son: enzima KatG, Thiol peroxidasa (TpX), Los reguladores transcripcionales y los factores sigma (PhoP/PhoR, WhiB3, Sigma H)^{17,18}.

4. Inhibición de la autofagia: Las cepas virulentas de *M. tuberculosis* afectan la autofagia a nivel de la fusión del autofagosoma-lisosoma a través de los factores de virulencia PhoP, ESAT-6 y la molécula ManLAM, gracias a esta propiedad el bacilo puede permanecer latente durante años dentro de los gránulos para reactivarse¹⁷.

5. Producción de Citoquinas y la Respuesta Inmune Adaptativa: Hay una producción de citoquinas por parte de *M. tuberculosis* para escapar de la Respuesta inmunitaria y garantizar su supervivencia y persistir en el hospedero, los factores de virulencia implicados en esta función son: LAM recubierto de fosfoinositol (PILAM) y ManLAM^{17,18}.

6. Inducción de la necrosis en macrófagos y polimorfonucleares: una propiedad de *M. tuberculosis* que permite su diseminación a otras células, propiedad que está a cargo de las enzimas y proteínas estructuras de *M. tuberculosis*¹⁸.

Propiedades de la palta

La pulpa y la semilla de *P. americana* tiene unos compuestos conocidos como: Taninos, Catequinas, Flavonoides y compuestos polifenólicos, estos tienen ciertas propiedades útiles para combatir las enfermedades infecciosas de carácter microbiológico y parasitarios, por otra parte una de las características de este fruto es que la pulpa posee una gran carga de Lípidos de Baja Densidad, que benefician a la salud cardiovascular¹⁹.

En lo que se refiere a los posibles efectos antimicrobianos, se han realizado análisis fitoquímicos del extracto Etanólico y Cloroformico de la semilla y levemente del colorante de *P. americana*.

Método de obtención de los extractos etanólicos y clorofórmicos

Primer método: para obtener extractos etanólicos y cloroformicos de las semillas. 1) El material vegetal debe estar seco y ser macerado tres veces por 7 días con el reactivo Cloroformo (CHCl₃) a temperatura ambiente hasta que el extracto se seque. 2) se macera con Etanol (EtOH) tres veces por 7 días. 3) se elimina el solvente y se deja secar a temperatura ambiente en la oscuridad. 4) luego de secado el material es molido²⁴. De este proceso se debería obtener como promedio 90 g. del extracto Cloroformico (CHCl₃) y 80 g del extracto Etanólico (EtOH); si se le realiza un análisis fitoquímico por Cromatografía al extracto CHCl₃ se detectara la presencia de β -sitosterol, fitol y ácido palmítico, si se realiza el mismo

procedimiento en el extracto EtOH se detectara Catequina y Epicatequina que son los flavonoides más comunes de las plantas²⁴.

Segundo método: forma de extracción del componente cloroformico a partir de las semillas: 1) se extraen las semillas. 2) Se lavan con agua. 3) Se aplica alcohol 96° (rociar) para preservar. 4) Se secan a 20-25°C (temperatura ambiente). 5) Se guarda en bolsas de papel y en cartones (bien sellados). 6) secar en estufa a 40 °C (para mantener la estructura de los metabolitos secundarios), hasta que la semilla desprenda del tegumento que lo rodea por sí sola. 7) La semilla es desmenuzada, por cuchillas. 8) El polvo se almacena en bolsas de papel selladas. 8) Se realiza la concentración en evaporador rotatorio a 40 °C para poder eliminar el solvente y poder obtener el extracto seco. 9) Se coloca el extracto en un frasco pequeño con coloración ámbar (para preservarlo de la luz y humedad). 7) se obtiene 400 g de extracto seco²⁵.

Mecanismo de acción de la palta sobre mycobacterium tuberculosis

Los metabolitos secundarios de las plantas y de algunos frutos son responsables de las siguientes características: Olor y pigmentación gracias a los terpenos, sabor gracias a quinonas y taninos. Además estos extractos tienen propiedades antisépticas, antifúngicas, antioxidantes y antitumorales, de los cuales los principales bioactivos que ejercen efecto antimicrobiano son los compuestos fenólicos y terpenoides²⁵.

La propuesta que se intenta resolver es por qué estos extractos (específicamente extractos Fenólicos) tienen actividad antimicrobiana, se postula que tiene efecto de inducir la liberación de Radicales Libres, lo que ocasiona una reacción sucesiva que acaba destruyendo a los microorganismos²⁵.

Las proteínas secretadas por *M. Tuberculosis* CFP-10 y ESAT-6 inhiben la transactivación del NF- κ B, el cual se encarga de la expresión del Cloranfenicol en el macrófago, y el Cloranfenicol es un bacteriostático que tiene la función de inhibir la síntesis proteica bacteriana porque se une a la subunidad 50S del Ribosoma^{24,26}. Es aquí donde actúa el extracto cloroformico, que constituye un sustrato para que se produzca el cloranfenicol, lo que le confiere actividad bacteriostática, otra de las funciones del extracto cloroformico es que tiene la capacidad de inducir el estrés oxidativo lo que lleva a la producción de radicales libres²⁷.

La actividad de algunos de los otros extractos es el siguiente: los Fenoles, Polifenoles y Ácidos fenólicos se sugiere que tienen la acción de inhibir a la enzima β -glucano sintasa (Sintetiza glucano) probablemente gracias a la reacción con grupos sulfhidrilo, o probablemente de otras reacciones no específicas con las proteínas que se conocen muy poco²⁸.

Las Quinonas forman unos complejos no reversibles con los aminoácidos nucleofílicos de proteínas, para inactivar proteínas, lo que ocasiona pérdida de su función. De estas proteínas las dianas más probables son: polipéptidos de la pared celular, adhesinas, y enzimas ligadas a la membrana²⁸.

La acción de las Flavonas, Flavonoides y Flavonoles es muy probable que se deba a su capacidad de formar complejos

con las proteínas solubles y extracelulares de las paredes bacterianas, esta es una acción similar a las Quinonas y de gran importancia para las bacterias GRAM-positivas. Otra de las actividades es que los Flavonoides más lipofílicos también tienen capacidad de modificar la estructura de las membranas^{28,29}.

Otros compuestos son: la Catequina y la Quercetina, que tienen la propiedad de inhibir la infectividad de los microorganismos; los Taninos forman complejos con las proteínas mediante enlaces de hidrógeno, efectos hidrofóbicos e incluso enlaces covalentes, de este modo es que puede haber una relación con las Quinolonas, por su actividad para inactivar las enzimas, envolturas, adhesinas, proteínas de transporte, además forman complejos con polisacáridos²⁸.

Material y métodos

Procedimiento de búsqueda: se basó principalmente en una búsqueda electrónica y una búsqueda manual en los libros de microbiología. La búsqueda electrónica se realizó en la base de datos de Pubmed, Google Escolar, Readlyc, Elsevier, Revistas bolivianas (Biofarbo), usando las siguientes palabras claves: tuberculosis, palta, incidencia y prevalencia, estructura química, microbiología molecular. la búsqueda manual se realizó en el libro de Microbiología Médica de Murray en el tema de Micobacterias

Los criterios de inclusión: la información debe contener la descripción epidemiológica de la tuberculosis, estudios in vitro, tesis que se enfoquen en el tema y que los artículos publicados hayan sido revisados por pares.

Resultados de la búsqueda: la primera búsqueda arrojó 120 artículos relacionados, de los cuales se eligió 20, por su título, resumen y resultado, en la segunda búsqueda se usó las palabras clave de Extractos Clorofórmicos y Etanólicos, obteniendo 45 artículos de los cuales se seleccionaron 25 que eran complementarios para el estudio.

Resultados

Los extractos Etanólicos y Clorofórmicos de las semillas de *P. americana*, si tienen un efecto bacteriostático e incluso bactericida in vitro contra las cepas de *M. tuberculosis* cultivadas en el medio Middlebrook 7H9.

De los diferentes datos que se obtuvieron se realizó una descripción de cuál podría ser la función de los extractos Etanólico y Clorofórmico relacionando su efecto tanto a nivel de estructura y levemente a nivel molecular y se evidenció, que el extracto Etanólico induce la liberación de radicales libres los cuales tienen un efecto bactericida por su alta reactividad y que el extracto clorofórmico induce la producción de cloranfenicol en los macrófagos, el cual tiene la capacidad de inhibir la producción de proteínas por parte de *M. tuberculosis*.

Se realizó el trabajo con el objetivo de proporcionar una compilación de información que ya existe para impulsar o motivar a otros investigadores a realizar una investigación de campo que amplíe aún más la información existente, dado que este tema aunque fascinante y ligeramente antiguo, aún

requiere actualizarse.

Discusión

Raymond y Dykes en 2010 utilizaron extractos del epicarpio crudo y semilla de tres distintas variedades de aguacate: *Persea americana* Mill. var. Hass y *Persea americana* Mill. Shepard, los cuales fueron usados in vitro contra: *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, donde se determinó que todos los extractos etanólicos tanto del epicarpio crudo como semilla mostraron un efecto bacteriostático, por otro lado se usaron extractos acuosos que solo actuaron contra *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus epidermidis*³².

Chávez (2011) hizo un estudio referido a los residuos de aguacate (semilla y cáscara), donde obtuvo los extractos metanólico, acetónico y polifenólico, para poder evaluar su actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*. Reportó que en el extracto metanólico provocaba resistencia al crecimiento de las bacterias *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Listeria monocytogenes*; mientras que el extracto acetónico no logró efecto. Los extractos polifenólicos provenientes tanto de la cáscara como de la semilla obtuvieron halos de inhibición pequeños, clasificándolos como susceptibles al crecimiento microbiano³³.

En el año 2012, Jiménez efectuó una investigación acerca de la semilla *Persea americana* con extractos clorofórmico y etanólico donde se evaluó su actividad antibacteriana y antiprotozoaria, frente a *E. histolytica*, *G. lamblia* y *T. vaginalis* *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* MDR. Donde se observó que ambos extractos de la semilla de *P. americana* tenían actividad amebicida y antiprotozoaria (*Giardia lamblia*). Cabe resaltar que el extracto clorofórmico inhibió el crecimiento de *M. tuberculosis* MDR a través de una concentración inhibitoria mínima de 50 mg/ml^{28,34}.

Najarro, identificó extractos como: Taninos, flavonoides, alcaloides, triterpenos y esteroides en extractos etanólicos de las semillas de *Persea americana* Mill. el cual atribuye la actividad antibacteriana a los flavonoides. Así mismo identificó en la semilla de *Persea americana* Mill, esteroides, alcaloides, saponinas, taninos, flavonoides y glucósidos cardiacos, que actuaban como antioxidantes. Además, pudo determinar que el extracto metanólico de las hojas y semilla de *Persea americana* Mill, muestran actividad antimicrobiana leve³⁵.

Es interesante destacar que el extracto clorofórmico inhibió el crecimiento de un aislado de *M. tuberculosis* MDR y tres de las cuatro cepas de referencia mono-resistentes de *M. tuberculosis* H37Rv, a una concentración inhibitoria mínima de 50 µg/ml. Este extracto también fue activo frente a las cepas NTM, como: *M. fortuitum*, *M. avium*, *M. smegmatis* y *M. abscessus*, a una concentración inhibitoria mínima de 50 µg/ml²².

En cuanto a una revisión general de las funciones del extracto clorofórmico basadas en investigaciones se resume

que tiene efecto: antibacteriano, antiparasitario, en cambio el extracto etanólico posee efecto: Antioxidante y analgésico. La revisión se extendió en otras plantas como: *Rubus urticaefolius*, *Scutellaria havanensis*, *Tropaeolum tuberosum*, *Brunfelsia nitida* Benth, *Minthostachys mollis*, *Annona muricata*, *Lupinus mutabilis* y *Chenopodium quinoa*. En anexos se podrá observar una Tabla 1 con estos datos³⁶⁻⁴⁴.

Conclusión

A través de nuestro proceso de investigación se expuso la posible eficacia de los extractos Etanólicos y Clorofórmicos

como agentes bactericidas por la liberación de radicales libres y agentes bacteriostáticos por la inhibición de la síntesis proteica al estimular la producción de Cloranfenicol, de igual forma se indago de manera breve que otras especies de plantas además de la palta, muestran actividades similares, lo que plantea el posible uso de estos extractos.

Así mismo el presente estudio intenta motivar al personal de salud a que pueda complementar su formación y su práctica laboral con este tipo de información, pues sirven como una alternativa para introducir nuevas propuestas en el campo de la investigación.

Tabla 1. Extractos Clorofórmicos y Etanólicos encontradas en otras especies de plantas con posible actividad contra M. tuberculosis y otras cepas de microorganismos

	Rubus Urticaefolius	Scutellaria havanensis	Tropaeolum tuberosum	Brunfelsia nitida benth	Poleo de quito, guanábana, lupino y quínoa/quinoa
Extracto clorofórmico	No se encontró	Constituido por: -80% de Flavonoides. Propiedades: -Antiinflamatorias. -Neuroprotectoras. -Antioxidantes -Antimicrobianas. -Antivirales.	Constituido por: -Flavonoides. -Fenoles. Propiedades: Antimicrobiano	-Antiinflamatoria. -Analgésica. -Anestésica. -Narcótica.	-Larvicida -Antimicrobiano.
Extracto etanólico	Antibacteriano		-Antioxidante. -Bacteriostati-co	-Analgésica. -Antioxidante.	-Insecticida.

Referencias bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. OMS. 2019.17 (10). Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Cortes Serra N, Sarabia R, Grageda R.M, Apaza A, Rios B, Torrico F, et al. Strengthening the Bolivian pharmacovigilance system: New surveillance strategies to improve care for Chagas disease and tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020.19 (9). 1-12 Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008370>
- Maravi Chinchay, I. A Palomino Tinoco K.C, et al. Efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de la semilla de persea americana (palta) en cepas de staphylococcus aureus atcc 25923. *Repositorio Uigv*. 2019-07-(2) 1-86 Disponible: <https://n9.cl/yrxj>
- Cuzcano Moran P. M. Dra. Escobedo Vargas J, et al. Efecto del extracto etanolito de semilla Persea Americana sobre la fertilidad en ratas "RATTUS NORVEGICUS" *Rev Mat feta*. 2016. 1 (7) 1-10 Disponible : <https://bit.ly/3evSgS5>
- Escobar Hinojosa ML, Pinto Davalos J, Zabalaga Via S, Escalante Lunario A, Bustamante García Z. Evaluación de la actividad antidiarreica y antibacteriana de los extractos de la semilla de palto (*Persea americana*) y buganvilla (*Bougainvillea glabra*) Evaluation of the activity antibacterial and anti-diarrhoeal of extracts seed of avocado (*Persea americana*) and Bougainvillea. *Biofarbo*.2010[citado Noviembre 2020];18(2):53-60.Disponible en: http://www.scielo.org/bo/pdf/rbfb/v18n2/a06_v18n2.pdf
- Gardiazábal y Magdahl. Et al. Estudio del comportamiento de la palta en relación al clima. *Indap Gob*. 2005. 1-14 Disponible: <https://cutt.ly/OgF1cgA>
- OPS. Informe OPS sobre medicina tradicional. Bolivia.Disponible en: https://www.paho.org/bol/index.php?option=com_content&view=article&id=1277:medicina-tradicional&Itemid=328
- Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, farmacoresistencia e historia de la medicina moderna Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *NEJM*.2012[citado Noviembre 2020];367(10):931-936.Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1205429>
- Borrero R, Álvarez N, Reyes F, Sarmiento ME, Acosta A. *Mycobacterium tuberculosis*: factores de virulencia. *SciELO*.2011[citado Noviembre 2020];20(1):1-5.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025028X2011000100006&script=sci_arttext&tlng=pt
- Dorronsoro I., Torroba L.. Microbiología de la tuberculosis.*SciElo*. 2007 [citado Noviembre 2020] ; 30(2): 67-85. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es
- Murray PR, Rosenthal KS,Kobayashi GS, Pfaller MA.*Medical Microbiology*.8a ed.España. Elsevier Inc;2017
- Gorocica Patricia, Jiménez-Martínez María del Carmen, Garfías Yonathan, Sada Isabel, Lascurain Ricardo. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *SciELO*. 2005 [citado 2020 Nov] ; 18(2): 142-153. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018775852005000200010&lng=es.
- Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B. Microbiología

Médica. 27a ed. México: McGraw-Hill; 2016

14. Méndez-López María Victoria. Genes y determinantes de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* que contribuyen a la evasión de la respuesta inmune. *Vaccinmonitor* [Internet]. 2020 Ago [citado 2020 Nov 05]; 29(2): 82-92. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vaccinmonitor/vcm-2020/vcm202g.pdf>
15. Gómez Camacho, Andromeda Celeste; Gibert, Isidre, dir.; Andreu Martín, Núria, dir. Estudio de la implicación de los genes Rv1686c-Rv1687c y Rv3161c de *Mycobacterium tuberculosis* en la resistencia a fármacos. *Tesisenred* [Internet]; 5 noviembre 2020 1(1): 1-190. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/129475/acgc1de1.pdf;jsessionid=4197110A15F8E5E974726E5BC8960310?sequence=1>
16. Borrero Reinier, Álvarez Nadine, Reyes Fátima, Sarmiento María Elena, Acosta Armando. *Mycobacterium tuberculosis*: factores de virulencia. *Vaccinmonitor* [Internet]. 2011 Abr [citado 2020 Nov 05]; 20(1): 34-38. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025028X2011000100006&script=sci_arttext&tlng=pt
17. Soler NG, Forrellat BM, Romero DY. Evasión del sistema inmune por el *Mycobacterium tuberculosis*: mecanismos moleculares. *Rev Cub de Tec de la Sal* [Internet]. . 2018;9(2):191-204. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81000>
18. Méndez-López María Victoria. Genes y determinantes de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* que contribuyen a la evasión de la respuesta inmune. *Vaccinmonitor* [Internet]. 2020 Ago [citado 2020 Nov 05]; 29(2): 82-92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025028X2020000200082&lng=es
19. Marcos Rodríguez, Jesi Fiorela; Merigildo Toribio, Sulí María. Efecto antibacteriano in vitro del extracto hidroetanólico de la semilla de *Persea americana* frente a *Staphylococcus epidermidis*. *dspace.unitru.edu.pe* [Internet].: 2018-02: 1-41 Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10107/Marcos%20Rodriguez%20Jesi%20Fiorela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Rengifo P, Carhuapoma M, Artica L, Castro A, López S. CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DEL ACEITE DE LA SEMILLA DE PALTA *Persea americana* MILL. *Ciencia e investigación* [Internet]. 15jun.2015 [citado 5nov.2020];18(1):33-6. Available from: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/13603>
21. Anna M. Witkowska, Dara K. Hickey, Mercedes Alonso G. y Martin Wilkinson. Evaluation of Antimicrobial Activities of Commercial Herb and Spice Extracts Against Selected Food-Borne Bacteria. *Journal of Food Research*; 2013. Vol. 2, No. 4; 2013:37-54 Disponible en: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/jfr/article/view/26027>
22. Jiménez-Arellanes, A., Luna-Herrera, J., Ruiz-Nicolás, R., Cornejo-Garrido, J., Tapia, A., y Yépez-Mulia, L. Actividades antiprotzoarias y antimicobacterianas de semillas de *Persea americana*. *Medicina complementaria y alternativa de BMC*, 16 de mayo. 2013. vol. 13:1-5 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3663756/>
23. Higuera-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2018 [Octubre 2020]; 92(7): 1 - 13. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/resp/2018.v92/e201809067/>
24. Choquelahua Paquiayuri Y, Illesca Ramón J. Potencial Actividad antiinflamatoria de la crema a partir de las lactonas sesquiterpénicas aisladas de las testas de *Persea americana* Mill "Palta Fuerte" sobre ratones albinos. [Internet]. 1ed. Lima - Peru. E.A.P. de Farmacia y Bioquímica; 2018 [Actualizado Julio 2018; Citado Noviembre 2020]. Disponible en: <http://repositorio.uwienner.edu.pe/bitstream/handle/123456789/1861/TITULO%20%20Illesca%20Ram%C3%B3n%20C%20Jenny.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. Bañuelos-Valenzuela R, Delgadillo-Ruiz L, Echavarría-Cháirez F, Delgadillo-Ruiz O, MezaLópez C. Composición química y FTIR de extractos etanólicos de *Larrea tridentata*, *Origanum vulgare*, *Artemisia ludoviciana* y *Ruta graveolens*. *Agrociencia* [Internet]. 2018 [Citado Noviembre 2020]; 52(3): 309 - 321. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-31952018000300309
26. Kristi M, Mark J, Sanjeev K, Kelly L, Jeff E, David M, et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *NIH Public Access* [Internet]. 2004 [Noviembre 2020]; 51(2): 359-370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1458497/>
27. Ganguly N, Giang P, Gupta C, Basu S, Siddiqui I, Salunke D, et al. Las proteínas secretoras de *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, ESAT-6 y el complejo CFP10: ESAT6 inhiben la transactivación de NF- κ B inducida por lipopolisacáridos mediante la regulación a la baja de la producción de especies oxidativas reactivas (ROS). *Immunology and Cell Biology* [Internet]. 2008 (Citado Noviembre 2020). 86(1): 98-106. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.icb.7100117>
28. Sánchez Pérez J. Identificación de marcadores asociados a la resistencia del aguacate raza mexicana (*Persea americana* Mill. var. *drymifolia*) al oomiceto *Phytophthora cinnamomi* Rands. [Internet]. 1ed. Michoacán - México: Universidad Michoacana; Abril de 2007. [Actualizado Abril de 2007; Citado Noviembre 2020]. Disponible en: http://www.avocadosource.com/papers/Mexico_Papers/SanchezPerezJose2007.pdf
29. Montes-Belmont R. Diversidad de compuestos químicos producidos por las plantas contra hongos fitopatógenos. *Rev. Mex. Mic* [Internet]. 2009 [Noviembre 2020]; 29(1): 73 - 82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018731802009000100010
30. Román L, Enciso E, Cárdenas V, YM. Condorhuamán. Actividad antibacteriana de compuestos fenólicos de semillas de *Persea americana* Mill "palta hass" frente a *Escherichia coli*. *Ciencia e Investigación* 2017 20(2):19-22. Disponible: <https://cutt.ly/igF3FrE>
31. Fernández Castañeda L.A. Arias Candamil H. Zapata Torres B. Ardila Castañeda M.P. Evaluation of the antimicrobial capacity of Hass avocado seed extract (*Persea americana*) for potential application in the meat industry. *DYNA*, 2018.10 (85) 346-350. Disponible: <http://mr.crossref.org/iPage?doi=10.15446%2Fdyna.v85n207.72980>
32. Raymond Chia T. W. Dykes G. A. et al. Antimicrobial activity of crude epicarp and seed extracts from mature avocado fruit (*Persea americana*) of three cultivars. *Pharmaceutical biology*, 2010. 6. (7), 753-756. Disponible: <https://doi.org/10.3109/13880200903273922>
33. Ruiz Cruz S. et al. EVALUACIÓN ANTIOXIDANTE Y ANTIMICROBIANA EN EXTRACTOS DE RESIDUOS DE AGUACATE. (CIIBAA) 2011.11 1-68 Disponible: <https://silos.tips/download/instituto-tecnologico-de-sonora-3>
34. GUILLÉN SÁNCHEZ J.S. et al. Obtención y Caracterización Físicoquímica Del Aceite de Palta Hass (*Persea Americana*) extraído por método en frío (Prensado) y caliente (Soxhlet). *Repe du pe*. 2016. 1-142. Disponible: <http://repositorio.uns.edu.pe/bitstream/handle/UNS/2762/42901.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
35. Román L, Enciso E, Cárdenas V, Condorhuamán Y. Actividad antibacteriana de compuestos fenólicos de semillas de *Persea americana* Mill. "palta hass" frente a *Escherichia coli*. *Ciencia e investigación* [Internet]. 12jul.2018 [citado 5nov.2020];20(2):19 -22. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/14806>
36. Paula Silva José de, Martins de Siqueira Antonio. Acción antibacteriana de extractos hidroalcohólicos de *Rubus urticaefolius*. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2000 Abr [citado 2020 Nov 05]; 5(1): 26-29. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S10284796200000100007&lng=es
37. Rodríguez Luis Yraida. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* (1998-2006). *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2007 Mar [citado 2020 Nov 05]; 12(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962007000100002&lng=es
38. Valenzuela Huamán César Joe, Gongora Amaut Nerio, Dueñas Aragón Marley, Velázquez Rojas Lida, Ramos Alcina Alcides, Valenzuela Huamán Nelly Melinda. Efecto de los extractos secos clorofórmico y de diclorometano de *Tropaeolum tuberosum* (Ruiz & Pavón) mashua sobre los parámetros seminales y toxicidad aguda. *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* [Internet]. 2019 Apr [citado 2020 Nov 05]; 48(1): 94-111. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v48n1/0034-7418-rccqf-48-01-94.pdf>
39. Lisa Marcela Poma Restrepo, Claudia Fernanda Paz Cañón. Efecto antimicrobiano del extracto de

- cubio (*Tropaeolum tuberosum*) frente a *Listeria monocytogenes* en carne de hamburguesa. *Ciencia.lasalle.edu.co* [Internet]. 1-1-2017: 1-41. Disponible en: https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1070&context=ing_alimentos
40. Mejía Lotero F, Salcedo Gil J, Vargas Londoño S, Serna Jiménez J, Torres Valenzuela L. Capacidad antioxidante y antimicrobiana de tubérculos andinos (*Tropaeolum tuberosum* y *Ullucus tuberosus*). *udca* [Internet]. 15dic.2018 [citado 5nov.2020];21(2):449-56. Disponible en: <https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/article/view/1083>
41. Buznego Rodríguez María Teresa, Cuba Peña Alfredo, Garriga Sarría Eneida, Cuéllar Cuellar Armando, Pérez-Saad Héctor. Efectos de los extractos acuoso, etanólico, clorofórmico y toluénico de *Brunfelsia nitida* Benth sobre la conducta exploratoria y pruebas de analgesia. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2005 Ago [citado 2020 Nov 05]; 10(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962005000200007
42. Valenzuela Huamán CJ, Gongora Amaut N, Dueñas Aragón M, Velázquez Rojas L, Ramos Calcina A, Valenzuela Huamán CN. Efecto de los extractos secos clorofórmico y de diclorometano de *Tropaeolum tuberosum* (Ruiz & Pavón) mashua sobre los parámetros seminales y toxicidad aguda. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm* [Internet]. 2019 [Noviembre 2020]; 48 (1): 94 – 111. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v48n1/00347418-rccqf-48-01-94.pdf>
43. Vogt MV, Tonn C, Contigiani M, Sabini L, Rosas S. 91- Actividad del extracto clorofórmico de *Minthostachys verticillata* sobre especies del género *Fusarium*. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromaticas* [Internet]. 2007 [Noviembre 2020]; 6 (6): 371-372. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/856/85617472029.pdf>
44. Alegre Navarro A. Efecto tóxico del extracto acuoso, etanólico y hexánico de *Minthostachys mollis*, *Annona muricata*, *Lupinus mutabilis* y *Chenopodium quinoa* sobre *Tetranychus urticae* (Trombidiformes: Tetranychidae) y *Chrysoperla externa* (Neuroptera: Chrysopidae). [Internet]. 1ed. Lima-Perú: Universidad Ricardo Palma; 2016 [Actualizado Septiembre 2016; Citado Noviembre 2020]. Disponible en: <https://library.co/document/z3dvpd8y-minthostachys-chenopodium-tetranychustrombidiformes-tetranychidae-chrysoperla-neuroptera-chrysopidae.html>