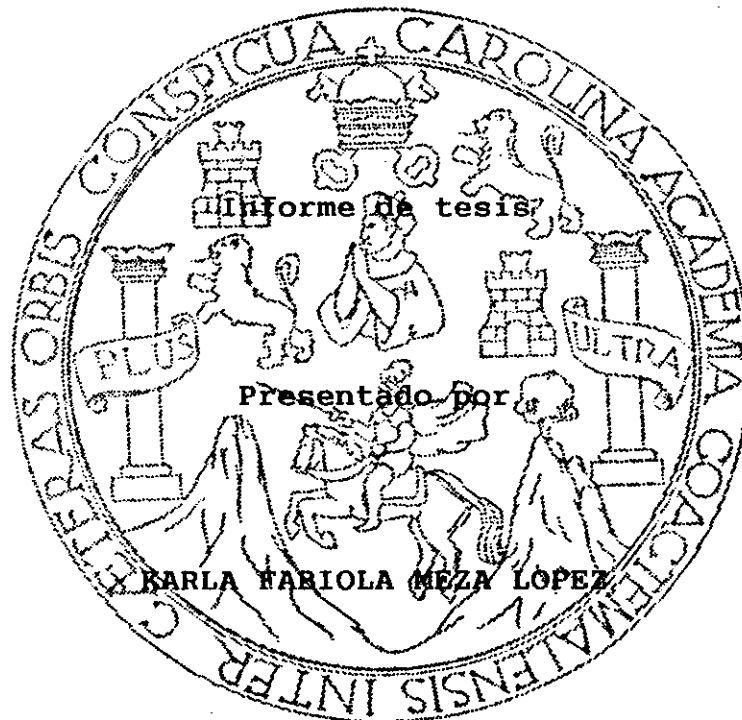


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

ACTIVIDAD ANTIMICOTICA DE SIETE PLANTAS NATIVAS
DE USO MEDICINAL DEL DEPARTAMENTO DE ALTA VERAPAZ



Para optar al título de

QUIMICO BIOLOGO

Guatemala, marzo de 1,995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
01
T(1642)

**JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

DECANO

LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR

SECRETARIO

LICDA. ELEONORA GAITAN

VOCAL I

LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA

VOCAL II

LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN

VOCAL III

LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME

VOCAL IV

BR. JORGE LUIS GALINDO AREVALO

VOCAL V

BR. EDGAR ANTONIO GARCIA DEL POZO

TESIS QUE DEDICO

A DIOS Y A LA VIRGEN MARIA

A MIS PADRES

A LAS FAMILIAS

A MIS CATEDRATICOS

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

SALVADOR MEZA LOPEZ

ODILIA LOPEZ DE MEZA

NOACK MEZA

RAMIREZ MEZA

AGRADECIMIENTOS

Al Licenciado Armando Cáceres Estrada

Al Departamento de Microbiología, Escuela de Química Biológica

Al Departamento de Citohistología, Escuela de Química Biológica

Al Servicio de Micología, Escuela de Química Biológica

Al Laboratorio y Droguería de Productos Fitofarmacéuticos

FARMAYA S.A.

Y a todas las personas que de una u otra forma colaboraron para la realización de este trabajo.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Monografía del departamento de Alta Verapaz	3
3.2 Infecciones causadas por Hongos	5
3.3 Tratamiento de Infecciones Causadas por Hongos	16
3.4 Actividad Antimicótica <i>in vitro</i>	19
3.5 Monografía de las Plantas en Estudio	20
4. JUSTIFICACIONES	27
5. OBJETIVOS	28
6. HIPOTESIS	29
7. MATERIALES Y METODOS	30
7.1 Universo de Trabajo	30
7.2 Muestra	30
7.3 Procedimiento	31
7.4 Diseño Estadístico	34
8. RESULTADOS	36
9. DISCUSION DE RESULTADOS	38
10. CONCLUSIONES	40
11. RECOMENDACIONES	41
12. REFERENCIAS	42
13. ANEXOS	49

1. RESUMEN

Se evaluó la actividad antimicótica *in vitro* de siete plantas medicinales de uso popular en Alta Verapaz por medio de un método de dilución en placa con pozos para hongos filamentosos y un método de dilución y siembra por estrías para levaduras. Los extractos se prepararon por maceración y recambio de dos volúmenes de etanol a las 24 horas.

Para tamizar la actividad antimicótica *in vitro* se escogieron las especies causantes mayormente de infecciones dérmicas en Guatemala: tres dermatofitos (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum* y *Trichopyton rubrum*), dos levaduras: (*Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*) y un hongo oportunista (*Aspergillus flavus*).

De las siete plantas en estudio mostraron actividad contra algún hongo: *Catopheria chiapensis* y *Euphorbia lancifolia*; y *Eupatorium semialatum*. Solamente *Eupatorium semialatum* mostró actividad antimicótica *in vitro* contra todos los hongos exceptuando *Aspergillus flavus*.

Para finalizar se determinó la concentración mínima inhibitoria de los extractos de las plantas con actividad antimicótica. La concentración mínima inhibitoria a la cual muestran actividad éstas plantas fué 5 mg/ml.

2. INTRODUCCION

La medicina tradicional juega un papel importante entre los indígenas de Alta Verapaz, Departamento que además de contar con la existencia de recursos humanos numerosos y ampliamente distribuidos, cuenta también con una flora medicinal rica y variada, así como de ideas, creencias y prácticas que pese a constituir herramientas empíricas y conceptuales de los terapeutas, no han sido suficientemente estudiadas.

Las enfermedades infecciosas ocupan un lugar muy importante en el proceso salud enfermedad de los pobladores del Departamento de Alta Verapaz. Siendo la medicina tradicional la que se ocupa de atender estas enfermedades con gran cantidad de plantas medicinales entre las que abundan sin duda antibióticos de acción local, antisépticos, cicatrizantes, etc., se hace imperante la investigación de las propiedades farmacológicas de éstas. En el presente trabajo de investigación se evalúa la actividad antimicótica de siete plantas usadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el Departamento de Alta Verapaz. Usando un método de dilución en placa con pozos para hongos filamentosos y un método de dilución y siembra por estrías para levaduras.

3. ANTECEDENTES

3.1 Monografía del Departamento de Alta Verapaz

3.1.1 Características generales del Departamento de Alta Verapaz

Alta Verapaz tiene una extensión territorial de 8,686 Km², comprende 15 municipios (Figura 1). Limita al norte con el Departamento de El Petén, al sur con los departamentos de Baja Verapaz, El Progreso y Zacapa, al este con Izabal y al oeste con El Quiché (Figura 2)(1).

Las elevaciones sobre el nivel del mar varían de 50 metros en la planicie norte adyacente al Departamento de El Petén y en el Valle del Río Polochic hasta 2,200 metros en la Sierra de Chamá.

Esta zona de convergencia intertropical unida a las tormentas convectivas, contribuye al establecimiento de una época lluviosa de mayo a febrero. La temperatura media es influenciada por la altura sobre el nivel del mar variando de 18 a 30°C (2).

El aporte económico regional más importante lo constituye la actividad agropecuaria, en particular, la orientada al mercado externo, como la producción de café, cardamomo, hortalizas y ganado bovino; la actividad agropecuaria orientada al consumo interno, incluye el cultivo de maíz, frijol, arroz, ganado bovino de doble propósito, cerdos y aves de corral (2). Algunos habitantes se dedican a la fabricación de textiles, arcilla y en muy raras ocasiones de instrumentos musicales tradicionales (3).

3.1.2 Características Demográficas, Sociales y Culturales

Alta Verapaz cuenta con una población de 573,741 habitantes. Su densidad poblacional es de 66 habitantes por Km². La distribución de la población es 85.6% rural y 14.4% urbana. El 90.56% de la población es indígena, proveniente de dos grupos lingüísticos que en orden de importancia son: Kekchí y Pocomchi (2).

La educación se centraliza en el área urbana, la mayoría de escuelas del área rural brindan educación hasta el tercer año de primaria y en muy pocas hasta sexto de primaria. La educación de nivel básico, es proporcionada solamente en las cabeceras municipales y el diversificado es impartido en la cabecera departamental y en los municipios cercanos a ésta. La tasa de analfabetismo es de 74.0% (2).

El uso de formas tradicionales de atención de salud se encuentra ampliamente arraigado en el departamento como lo muestran las cifras de atención al parto que ofrece el Instituto Nacional de Estadística para 1988 (Tabla 1).

Entre las primeras diez causas de mortalidad infantil la mayoría son enfermedades infecciosas (3).

Los recursos médicos con los que cuenta Alta Verapaz son pocos (Tabla 2), por lo que en los municipios de gran extensión territorial, los recursos médicos alópatricos institucionales quedan a mucha distancia de las diferentes aldeas, esto conlleva a que el principal recurso médico resulten ser los terapeutas tradicionales como curanderos, hierberos y comadronas empíricas o

la medicina doméstica (3).

3.1.3 Medicina tradicional y herbolaria

La herbolaria ha sido desde siglos el recurso básico de la medicina tradicional en Guatemala. Cronistas de la época de la conquista, como Bernardo de Sahagún, hacen referencia a la cantidad de plantas encontradas en América las cuales no solo eran utilizadas, sino debidamente catalogadas de acuerdo a sus diferentes usos (3).

En el estudio hecho por Dieseldorff en 1940 se enlistan 48 plantas de uso medicinal en Alta Verapaz y se describe la historia de como los curanderos hacían uso de éstas (4).

Durante la encuesta realizada por un equipo multidisciplinario de la Comisión Nacional para el Aprovechamiento de la Plantas Medicinales (CONAPLAMED) en 1989, se detectaron 198 plantas usadas medicinalmente en Alta Verapaz, de éstas se escogieron 33 plantas como las más importantes para su desarrollo agrícola, médico y comercial, por lo que se revisó la literatura correspondiente (3).

3.2 Infecciones causadas por hongos

3.2.1 Infecciones causadas por dermatofitos

3.2.1.1 Generalidades

La dermatofitosis es una infección de la piel, pelo o uñas producida por cualquiera de un grupo de hongos queratinofílicos denominados dermatofitos (5). Estos son causantes de una gama de

infecciones pero todas estas limitadas a superficies corpóreas, rara vez invaden tejido subcutáneo y no producen infecciones sistémicas, las infecciones producidas por estos son conocidas como tiñas las cuales adquieren su nombre clínico por el área de lesión por ejemplo: tiña corporis, tiña capitis, tiña cruris, tiña barbae, tiña favosa, tiña imbricata, tiña unguium (6).

Los dermatofitos parasitan los tegumentos cornificados no vivos. Secretan queratinasas, enzimas proteolíticas que digieren queratina (7). Estos se clasifican basándose en sus características macroscópicas y microscópicas (5). La identificación de género y especie depende de la detección y reconocimiento morfológico de las conidias y su disposición en la hifas. Se dispone de características bioquímicas para identificar a los dermatofitos, pero muchas de las especies observadas en el laboratorio clínico no requieren su uso (8).

Hay 39 especies reconocidas de dermatofitos que se clasifican en 3 géneros: 16 especies del género *Microsporum*, 21 del género *Trichophyton* y 2 del género *Epidermophyton*. Solamente 25 de éstas son patógenas (5,9).

3.2.1.2 Características de los géneros de dermatofitos

El género *Epidermophyton* se caracteriza microscópicamente por la presencia de grandes macroconidias claviformes, multisegmentadas y de paredes lisas, comúnmente ubicadas aisladamente o en racimos de dos o tres en las puntas de cortas conidióforas, no producen microconidias (8). En cultivo las colonias son aterciopeladas o

pulverulentas, con surcos radiales centrales y de color amarillo verdoso. Las especies de este género infectan la piel y uñas (10,11).

El género *Trichophyton* se caracteriza microscópicamente por la presencia de muchas microconidias sostenidas lateralmente a lo largo de las hifas o en racimos. En general las microconidias son bastante numerosas, excepto para algunas especies de crecimiento más lento como *T. violaceum*, *T. schoenleinii* y *T. verrucosum*, cuyos cultivos están casi siempre desprovistos de esporulación. Las macroconidias son características pero raras, siendo largas en forma de clavos o lisas, multisegmentadas y de pared delgada (8). En el cultivo las colonias desarrollan un micelio algodonoso aéreo, granular, pulverulento, veloso, liso o aéreo, cuyo color puede ser blanco, rosado o rojo, purpúreo, violeta, anaranjado, amarillo o pardo. Las especies de este género infectan el pelo, piel y uñas (10,11).

El género *Microsporum* se caracteriza microscópicamente por la producción de grandes macroconidias de forma fusiforme, multitableadas de pared gruesa que derivan de forma aislada de cortos conidióforos o están unidos por medio de una célula de desprendimiento que se desintegra cuando se libera la espora. Habitualmente se producen microconidias en poca cantidad (8). En el cultivo las colonias desarrollan micelio algodonoso, lanudo, enmarañado o pulverulento, cuyo color varía desde blanco amarillo hasta café claro, con diferentes tonalidades en el reverso de la colonia. Las especies de este género atacan principalmente la piel

y el pelo (5,10-12).

3.2.1.3 Dermatofitos de importancia médica en Guatemala

Los agentes más frecuentes como causantes de tiñas en Guatemala son: *Trichophyton rubrum* (71.2%), *T. mentagrophytes* (13.7%), tanto variedad granular como algodonosa y *Epidermophyton floccosum* (4.0%). Otras especies menos frecuentes son *T. tonsurans*, *Microsporum gypseum* y *T. schoeleinii* (13).

3.2.1.3.1 *Epidermophyton floccosum*

Agente común de tinea pedis, tinea cruris y de tinea unguium, no invade el pelo. Es un hongo antropofílico (14). La colonia es abultada en el centro, algodonosa, de aspecto pulverulento de color amarillo verdoso y micelio aéreo. En el reverso se observa un pigmento beige con una mancha café en el centro. Un extremo puede producir primero un ramillete de micelio blanco y después una colonia de mucho diámetro, su crecimiento es lento (6). Microscópicamente presenta macroconidias grandes, de pared lisa y en forma de mazo(8).

3.2.1.3.2 *Trichophyton rubrum*

Agente común de tineas de la piel, uñas y menos frecuentemente del pelo, ocasionalmente parasita animales. Es un hongo antropofílico. Las colonias son de crecimiento lento, planas o abultadas en el centro, con una superficie blanca algodonosa que se torna rosada, pueden tener mucho o poco micelio. El 95 por ciento

de las cepas presentan pigmento rojo tinto, en el reverso de las colonias, el 5 por ciento restante da un tono más café o no tienen color (14). En el examen microscópico presenta microconidias pequeñas, en forma de lágrima a menudo ubicadas lateralmente en las hifas. Las macroconidias son raras y si las hay son multisegmentadas, de paredes lisas, con forma de lápiz y adheridas directamente a las hifas (7,8).

3.2.1.3.3 *Microsporum gypseum*

Es el causante de tinea capitis, presenta invasión endotrix en el pelo, con pápulas eritematosas alrededor de la lesión y con alopecia severa (15). Es una especie geofílica. La colonia es de crecimiento rápido y de aspecto pulverulento tiene color pardo claro ante, algunas cepas desarrollan un micelio aéreo blanco, lanudo, que mas tarde toma aspecto pulverulento y color pardo claro en el centro con surcos radiantes. El reverso de la colonia tiene color pardo rojizo anaranjado. Microscópicamente presenta grandes macroconidias en cadena, de pared delgada, elipsoides, con cuatro a seis tabiques. En los cultivos primarios se encuentran microconidias en maza, unicelulares y pequeñas (15).

3.2.2 Infecciones causadas por levaduras

3.2.2.1 Generalidades

Son las infecciones fúngicas más comunes que afectan a los humanos, se ven principalmente en pacientes debilitados, con una enfermedad crónica o inmunocomprometidos por la administración de

corticoides, agentes citotóxicos e inmunosupresores o el uso a largo plazo de antibióticos (8,14).

Las levaduras existen en la naturaleza en gran variedad de sustratos incluyendo frutas y bebidas fermentadas hechas en casa (14).

Las colonias de las levaduras son lisas, cremosas o membranosas en textura y carecen de hifas aéreas. Pueden producir hifas solo bajo ciertas condiciones como disminución de oxígeno (14).

Las células vegetativas normales de levaduras son redondas y ovales, 2.5 a 6 μm de diámetro (5).

De acuerdo al método de reproducción, las levaduras han sido divididas en tres grupos. Ascomycetes (*Saccharomyces*, *Endomicopsis*, *Pichia*, *Hansenula* y *Nomatospora*), Heterobasidiomycetes (*Leucosporidium*, *Filobasidiella* y *Syringospora*) y Deuteromycetes y hongos imperfectos (*Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Torulopsis* y *Trichophyton*) (14).

3.2.2.2 Género *Candida*

Candida es un género heterogéneo clasificado entre la familia *Cryptococcaceae*, hongos imperfectos (Deuteromycetes). *Candida* spp se presenta como microbiota normal de la boca, garganta, intestino grueso, vagina y piel, es un contaminante en exudados u otros especímenes tomados de estas áreas (14). En las personas con inmunodeficiencias, endocrinopatías, trasplantes de órganos y cáncer los microorganismos de la microbiota normal invaden a tejidos,

produciendo infección, en este caso candidosis sistémica (14).

La candidosis es una infección aguda o subaguda en la cual el hongo puede producir lesiones en boca, vagina, piel, uñas, bronquios o pulmones y, en ocasiones septicemia, endocarditis o meningitis, generalmente causada por *C. albicans* (11).

En el grupo de hongos levaduriformes de importancia médica se encuentran en primer lugar, *C. albicans*, quién además de causar problemas en la piel y uñas, es el segundo agente más importante como causante de vaginitis en Guatemala (13).

3.2.2.2.1 *Candida albicans*

Es un organismo muy versátil, reside en el tracto gastrointestinal, piel y vagina. Es capaz de mantener una relación de comensalismo con su hospedero, pero en determinadas condiciones puede invadirlo y provocar una enfermedad seria (5,16).

Puede haber infección en varios lugares del cuerpo humano pero se ha observado una cierta correlación entre las formas clínicas de candidosis y los diferentes tipos de inmunodeficiencias, así en las hematopatías malignas predominan las formas pulmonares y renales, las candidosis del sistema nervioso central y otras vísceras se observan en pacientes con quimioterapia anticancerosa, las formas ungueales, cutáneas en los diabéticos y las candidosis bucal y esofágica en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (17).

C. albicans es capaz de producir levaduras, pseudohifas e hifas verdaderas. Como parte de la microbiota normal, el microorganismo

crece como una levadura con brotes, solo durante la infección a tejidos forma hifas que facilitan la implantación de la infección (5,7).

Para su identificación son útiles la producción de tubos germinales y clamidosporas (7,14).

C. albicans produce colonias sobreelevadas, de coloración cremosa y opaca, de aproximadamente 1 a 2 μm de diámetro. Luego de varios días en agar Sabouraud, pueden observarse hifas penetrando en el agar (6).

Microscópicamente, las especies de *Candida* producen levaduras elipsoidales o esféricas de 3 a 6 μm de diámetro (7).

3.2.2.3 Género *Cryptococcus*

Anteriormente clasificado en la misma familia como *Candida*. Se reconocen como especies patógenas solamente *C. neoformans* y probablemente *C. albidus* (5,14).

La criptococosis es una infección subaguda o crónica, causada por *C. neoformans*, que puede afectar los pulmones, piel u otras partes del cuerpo, pero con predilección manifiesta por el cerebro y las meninges (5,11).

3.2.2.2.3 *C. neoformans*

Su reservorio natural es el suelo y heces de palomas, lo que constituye la mayor fuente de infección (14).

Se cree que el hongo penetra casi siempre en el organismo por las vías respiratorias y algunas veces a través de la piel o mucosa

nasofaríngea y en ocasiones por el tubo intestinal (14).

La infección más frecuente causada por *C. neoformans* es meningitis, siguiéndole en frecuencia la localización de abscesos o granulomas en pulmones, cerebro, nódulos linfáticos, piel o riñones. La infección pulmonar difusa es quizás el tipo más común de infección criptocócica. Aunque esta es a menudo asintomática e irreconocible (14).

Sus colonias son de crecimiento lento, de forma redonda que al principio pueden ser blancas, rugosas y granulosas. Tienen típicamente un aspecto mucoide (5,7,14).

Microscópicamente son células levaduriformes encapsuladas, uniformemente esféricas, con brotes, tanto en tejidos como en cultivos. Rara vez, se observan hifas cortas encapsuladas. Las células levaduriformes miden de 5 a 10 μm de diámetro (7,8).

3.2.3 Infecciones causadas por hongos oportunistas

3.2.3.1 Generalidades

Las micosis oportunistas se caracterizan por una baja virulencia de sus agentes etiológicos. La gravedad de la micosis va a depender del grado de la disminución de resistencia del hospedero a la infección (18). Se necesitan condiciones especiales tanto del hongo como del hospedero para que se produzca una infección de éstas. Las principales condiciones de los hongos son: Adaptarse a una temperatura de 37°C, cambiar su morfología además de un contacto apropiado con el hospedero. Las principales condiciones del hospedero son: Presencia de enfermedades, procesos o estados

debilitantes, inmunodeficiencia primaria o adquirida, factores iatrogénicos y otros.

Las infecciones fúngicas más importantes en pacientes inmunocomprometidos son las causadas por especies de *Candida*, *Aspergillus*, *C. neoformans* y *Zygomycetes* (19).

Candida y *Cryptococcus* ya han sido tratadas anteriormente dentro de las levaduras de importancia médica, por lo que a continuación se presenta *Aspergillus*, hongo que ocupa el segundo lugar como causante de micosis oportunistas.

3.2.3.2 Género *Aspergillus*

El género *Aspergillus* pertenece a un grupo de hongos ubicuos, del cual se conocen 200 especies y de éstas 17 han sido identificadas como agentes etiológicos en humanos (20,21)

Su infección varía desde reacciones alérgicas a diferentes tipos de problemas clínicos subsecuentes a la colonización de superficies de varios sitios del cuerpo; especialmente la colonización es vulnerable en áreas del tracto respiratorio. Otras áreas de colonización incluyen el conducto auditivo, córnea y nariz. La aspergilosis invasiva ocurre en ciertos tipos de pacientes e implica invasión real del tejido. En adición, algunas cepas de *Aspergillus* producen toxinas que cuando son ingeridas causan serias condiciones patológicas llegando a agudas toxicosis crónicas como hepatocarcinoma (7,14).

De las muchas especies solamente cuatro son comúnmente encontradas como causa de enfermedad *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A.*

niger y *A. terreus* (6,14).

Las especies se identifican sobre las bases de las estructuras conidiales, el tamaño, color y forma del conidióforo, los conidios, fialides y presencia de metúla (8,21).

3.2.3.2.1 *Aspergillus flavus*

Es una de las principales especies de *Aspergillus* causante de infecciones verdaderas, además causa onicomycosis en la que las uñas se hallan engrosadas, son quebradizas y presentan además estrías y depresiones en su porción distal. En ocasiones se registra cambio de color con aparición de un tono verdoso (11).

Aspergillus crece rápidamente en muchos sustratos naturales y medios de laboratorio (7). Las colonias de crecimiento rápido aparecen como formaciones filamentosas blancas sobre la superficie del medio, pero cambian rápidamente de color a verde a medida que se producen esporas (11). Microscópicamente se caracteriza por conidióforos menores de 1 μm que se expanden en grandes vesículas hacia al extremo y que están cubiertas por fialides que producen largas cadenas de conidios de 3-5 μm de diámetro. Las fialides pueden originarse directamente de la vesícula o a partir de metúlas que están adheridas a la vesícula (7,8,21).

A. flavus muestra las siguientes características: Longitud del conidióforo menor de 1 μm , ancho de las vesículas de 25 a 45 μm , esterigmas uniseriadas o biseriadas, conidios de color amarillo a verde y diámetro de 3.5 - 4.5 μm .

3.3 Tratamiento de infecciones causadas por hongos

3.3.1 Antimicóticos sintéticos

3.3.1.1 Azoles

Los tres mejores azoles antifúngicos que se presentan para el uso clínico, son ketoconazol, fluconazol e itraconazol (22). Estos se usan para el tratamiento de micosis sistémicas como candidosis, coccidoidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, algunos eumicetomas y micosis superficiales (23). El ketoconazol tiene la desventaja de causar efectos secundarios entre los que se encuentran hepatitis, ginecomastia y algunos trastornos gástricos, mientras que el itraconazol causa pocas reacciones secundarias (24).

El ketoconazol y el itraconazol necesitan de pH ácido para absorberse, mientras que el fluconazol tiene la ventaja de ser hidrosoluble (22,24).

El mecanismo de acción de estas drogas es la interferencia con el citocromo P450 del hongo afectando sus sistemas oxidativos y la síntesis de ergosterol (25).

3.3.1.2 Fluorocitocina

Esta droga se usa sola o en combinación con anfotericina B, se usa en candidosis sistémica y otras micosis profundas, aunque tiene mayor actividad en levaduras sobre las cuales ejerce actividades tanto fungistático, como fungicida (26).

La fluorocitosina se transporta a través de la membrana

celular del hongo y se metaboliza a 5-fluoruridina trifosfato. Cuando se incorpora dentro del ácido ribonucléico fúngico, produce disfunción en la síntesis de proteínas. La droga se convierte también a ácido 5-fluorodeoxidiurédílico, este es un potente inhibidor de timidale sintetasa. Esta conversión resulta en inhibición de la síntesis del ácido desoxiribonucleico (25).

3.3.2 Antimicóticos provenientes de microorganismos

3.3.2.1 Griseofulvina

La griseofulvina se obtiene de *P. griseofulvum*, *P. nigricans* y *P. raistrickii*, tiene acción eficaz en las dermatofitosis. Su mecanismo de acción es a nivel de la pared celular, interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos (26,27).

3.3.2.2 Anfotericina B

Es un polieno derivado del *Streptomyces nodosus*, el cual interfiere con la síntesis de las lipoproteínas de la membrana del hongo causando su destrucción. Se emplea en las fases agudas de las micosis sistémicas; uno de sus inconvenientes es que requiere para su acción óptima de leucocitos normales. Su principal efecto adverso lo constituye el daño renal (22,23).

La principales micosis que se tratadas con este antifúngico son la coccidioidomicosis, zigomicosis, candidosis sistémica, histoplasmosis y blastomicosis (22).

Los múltiples efectos secundarios de la anfotericina B así como los problemas inherentes a su aplicación endovenosa,

dificultan la terapia y lleva, en muchos casos, al abandono de la misma. Al presente se ensaya la tolerancia y efectividad de un derivado liposomal de la anfotericina B, el cual tiene menos efectos secundarios (22-24).

3.3.3. Tratamiento de origen vegetal

En Guatemala, desde el último siglo, se ha intentado revalidar la fitoterapia autoctóna, sin embargo la información existente es de gran valor descriptivo pero difícil de interpretar por carecer de una adecuada clasificación botánica, lo que hace imposible inferir aplicaciones específicas (28).

La primera información de interés de este siglo es un capítulo del libro de Batres Jauregui sobre Centro América, en este se hace una referencia de las formas populares de curar, el uso y nombre comunes de algunas plantas medicinales (28). Luego Mejía formula una amplia lista de plantas medicinales autóctonas (29). Dieseldorff en 1940 describe la flora medicinal del departamento de Alta Verapaz(4). En 1971 el Instituto Indigenista Nacional presenta un volumen sobre la medicina popular en Guatemala (30), y Mellen presenta una encuesta sobre el uso de las plantas medicinales en el altiplano del país (31).

Durante 1983-1992 se han editado trabajos de plantas medicinales asesorados por Cáceres. En algunos de estos trabajos se ha investigado la actividad antifúngica de 110 plantas usadas para infecciones dermatomucosas y 52 usadas para el tratamiento de tiñas de estas 14 muestran actividad contra *Candida* y 26 son

activas contra algún dermatofito respectivamente (Tabla 3) (32).

4.4 Actividad antimicótica *in vitro*

Para el estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales se han empleado métodos de dilución y difusión. A los que se han hecho varias modificaciones para obtener mejores resultados, sin embargo la composición del medio, método de extracción, pH, y la solubilidad de la muestra en el medio de cultivo, producen cambio en los resultados, lo que dificulta el uso de métodos estandarizado para el estudio antimicrobiano de plantas (33).

El primer método utilizado para antimicóticos es el de Schamberg y Kolmer en 1922, en el que la muestra se incorpora al medio de cultivo conteniendo el extracto vegetal, se incuba y se observa la inhibición de crecimiento (34).

La técnica de Raddish utiliza pozos en la placa de agar y se basa en la difusión en el agar de la sustancia a examinar (35).

Recientemente MacRae y colaboradores usan un método de dilución en agar modificado. Para hongos en este método se preparan suspensiones de esporas a partir de cultivos maduros en agar Sabouraud y se transfiere una alicuota a una placa con agar Sabouraud que contiene el extracto de la planta a estudiar. Las placas se incuban a 20°C por 14 días, luego se mide el diámetro de la colonia. Para levaduras usa el método de ensayo de discos de papel. En este método se aplican cultivos de una noche de

incubación en una placa de Sabouraud Dextrosa agar a manera de obtener un crecimiento masivo. Los extractos de las plantas se aplican en los discos de papel filtro No. 1 de 6 nm de diámetro en alícuotas de 10 µl. Las placas son incubadas a 30°C por 24 - 48 horas. Y se mide el halo de inhibición de los discos (36).

Mitcher y colaboradores usan el método de dilución y siembra por estrias en agar para determinar la actividad antimicrobiana. En este método se preparan placas con agar nutritivo conteniendo el extracto vegetal y se inocula una asada de la levaduras a ensayar, siguiendo un patrón de 8 partes iguales con una zona clara en el centro de la placa. Se incuban a 35°C por 24 horas. Los resultados se leen así: crecimiento positivo (resistencia o no actividad) y crecimiento negativo (inhibición o actividad) antilevadura (37).

3.5 Monografía de las plantas en estudio

3.5.1 *Arthrostemma ciliatum* Ruíz & Pavón

3.5.1.1 Familia: *Melastomaceae*

3.5.1.2 Nombre común: Caña de Cristo (3).

3.5.1.3 Descripción de la planta: Planta de muchas ramas herbáceas y escandescentes; el tallo mide hasta 1 m de altura y se presenta en forma cuadrangular; las ramas son quebradizas, suculentas, cuadrangulares, pilosas o glandular-pilosas; sus hojas son suculentas, de forma ovada, base subcordada y por sus nervaduras es penta nervada; sus flores tienen pétalos de color

rosado (38).

3.5.1.4 Distribución: México, Honduras, Panamá, Jamaica y Bolivia. En Guatemala se ha descrito en Alta Verapaz, Izabal, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Suchitepéquez, Retalhueleu, Sololá, Quezaltenango, San Marcos, Huehuetenango, Zacapa (38).

3.5.1.5 Usos: Diurético, antiséptico urinario, antileishmaniásico (3,31).

3.5.1.6 Partes usadas: Tallo (3,31).

3.5.1.7 Forma de preparación: Infusión o cocción de los tallos (31).

3.5.2 *Catopheria chiapensis* Gray ex Benth

3.5.2.1 Familia: *Labiatae*

3.5.2.2 Nombre común: Linimento (3,39).

3.5.2.3 Descripción de la planta: Hierba robusta o arbustiva, de 1-3 m de alto; simple o escasamente ramificada. Los tallos presentan cuatro ángulos; con pubescencia finamente adpresa o puberulenta; de hojas grandes, ovadas o anchamente deltoide-ovadas que miden de 10-18 cm de largo y de 7-11 cm de ancho, largamente acuminadas en el ápice y redondeadas o subcordadas en la base, decurrentes en el peciolo, denticuladas o subenteras, finamente escaberulosa en el haz y densamente tormentosa, puberulenta o glabra en el envés. Las flores son de color lila blanco (39).

3.5.2.4 Distribución: Honduras, Sur de México. En Guatemala en Alta Verapaz (48).

3.5.2.5 Usos: Analgésico, antiinflamatorio (3,30).

3.5.2.6 Forma de preparación: Infusión de las hojas para la inflamación (3). Para el dolor de cabeza se prepara un emplasto y se coloca sobre la frente (3,30).

3.5.3 *Euphorbia lancifolia* Schlecht

3.5.3.1 Familia: *Euphorbiaceae*

3.5.3.2 Nombre común: Ixbut, Canutillo, Hierba lechera, Sapillo (31,40-44).

3.5.3.3 Descripción de la planta: Planta herbácea, perenne, suculenta, tallos cilíndricos, verde pálido, glabros, postrada, de 2 m o más de longitud. Las hojas son alternas rómbico - lanceoladas, ápice acuminado y base aguda, con borde entero. Las flores se encuentran en cimas terminales y tienen un color blanquecino (43).

3.5.3.4 Distribución: Sur de México y Honduras. En Guatemala en Alta Verapaz, Izabal, Santa Rosa, Guatemala, Sacatepéquez, Quezaltenango, San Marcos, El Quiché, Huehuetenango (31,38,40).

3.5.3.5 Usos: Galactagogo, antiséptico urinario, antiespasmódico, antiséptico cutáneo, antipirético (30,40-43,45,46).

3.5.3.6 Partes usadas: Hojas y tallos (41-43).

3.5.3.7 Formas de preparación: Infusión o cocción de las hojas y tallos (31).

3.5.4 *Eupatorium semialatum* Benth.

3.5.4.1 Familia: *Compositae*

3.5.4.2 Nombre común: Bacché (39).

3.5.4.3 Descripción de la planta: Arbusto o pequeño árbol, de 1-6 m de altura, ramas subcilíndricas, caféas, densamente subescentes. Las hojas son duras; con peciolo cortos, oblongo a lanceolado-oblongos; de mas o menos 4-9 cm de longitud, agudas o acuminadas al ápice, de agudas atenuadas a la base; en el borde remortante crenado-dentadas, en el haz de color verde obscuro y verde pálido en el envés; densamente pilosas en la costa y nervios; inflorescencias corimbos, flores en cabezuelas numerosas, de color rosado pálido, de 6-7 cm de longitud (39).

3.5.4.4 Distribución: México, El Salvador y Costa Rica. En Guatemala en Alta Verapaz, Baja Verapaz, El Progreso, Zacapa, Chiquimula, Sololá, El Quiché, Quezaltenango, San Marcos (39).

3.5.4.5 Usos: Analgésico, antiamebiano, hipoglicemiante, antiespasmódico, anticolinérgico (3,39).

3.5.4.6 Partes usadas: Hojas (3).

3.5.4.7 Forma de preparación: Infusión o cocción de las hojas (3,30,39).

3.5.5 *Neurolaena lobata* (L.) R. Br.

3.5.5.1 Familia: *Compositae*

3.5.5.2 Nombre común: Tres puntas, Mano de lagarto, Gavilana Capitana (38,40)

3.5.5.3 Descripción de la planta: Planta herbácea, erecta, de 1-4 m de altura, esparcidamente ramificada, de tallos estriados surcados, densamente pubescente cuando son jóvenes; las hojas son alternas, grandes, cortamente pecioladas o sésiles, con márgenes

dentados y trilibadas en el ápice; las inflorescencias son corimbo - paniculados con cabezuelas numerosas, discoides, con cerca de 20 flores cada una; corolas amarillo anaranjadas, involucros de 6 mm, márgenes dentados (3,38,40).

3.5.5.4 Distribución: Sur de México, algunas partes de Honduras, El Salvador y Panamá. En Guatemala se ha descrito en Alta Verapaz, El Petén, Izabal, Chiquimula, Escuintla, El Progreso, San Marcos, Santa Rosa, Suchitepéquez (38).

3.5.5.5 Usos: Como analgésico, antiespasmódico, antipalúdico, antipirético, abortivo, antidiarréico, amebicida, antileishmaniásico, antidiabético (30,38, 44-47).

3.5.5.6 Partes usadas: Hojas (40).

3.5.5.7 Forma de utilización: Infusión o decocción de las hojas (30).

3.5.6 *Polymnia maculata* Cav

3.5.6.1 Familia: *Compositae*

3.5.6.2 Nombre común: Arnica, Ash, Ax (43,45).

3.5.6.3 Descripción de la planta: Es una planta herbácea, de 1-3 m de altura; muy ramificada, tallos esparcidamente vellosos; hojas sésiles, peciolo alado, las hojas inferiores de 10-30 cm de largo, frecuentemente planeado-lobadas, lóbulos agudos o acuminados; la lámina es triplinervada. Flores en cabezuelas numerosas formando corimbo - paniculados, disco de 10 - 15 mm de diámetro; lígulas florales y corolas de color amarillo, frutos aquenios de color negro (38).

3.5.6.4 Distribución: Sur de México, Honduras y Panamá En Guatemala se ha descrito en Alta Verapaz, Baja Verapaz, Chimaltenango, Chiquimula, Escuintla, Guatemala, Jalapa, Jutiapa, El Petén, El Progreso, Quetzaltenango, El Quiché, Retalhuleu, Santa Rosa, Sacatepéquez, Sololá (43).

3.5.6.5 Usos: Cicatrizante, anticéptico, hemostático (4,30)

3.5.6.6 Partes usadas: Tallos, corteza y hojas (4,30)

3.5.6.7 Forma de Preparación: Se coloca un macerado de las hojas y corteza sobre las heridas. También se cocen los tallos durante 15 minutos para bañarse con esta agua (3).

3.5.7 *Renalmia alpinia* (Rotbell) Mass.

3.5.7.1 Familia: *Zingiberaceae*

3.5.7.2 Nombre común: Chucho, Tz'í, Nabal (3,38)

3.5.7.3 Descripción de la planta: Planta de tallos de 2 m de altura; hojas sésiles o subsésiles, lanceoladas u oblongas, cuminadas o agudas en la base, miden de 15-50 cm de largo y de 5-12 cm de ancho, glabras. Flores en panículas naciendo en la base de la planta, de 15-30 cm, con un largo pedúnculo, pedicelos de 1 cm de longitud, cáliz rojo, corola amarilla. El fruto es una cápsula subglobosa, de color rojo, de 1 cm de diámetro (38).

3.5.7.4 Distribución: Sur de México, honduras y Panamá. En Guatemala en Alta Verapaz, El Petén, Izabal, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Suchitepéquez, Sololá, Huehuetenango (38).

3.5.7.5 Usos: Antipirético, analgésico (3).

3.5.7.6 Partes usadas: Toda la planta (3).

3.5.7.7 Forma de preparación: Infusión o cocción, baños y emplastos de la planta (3).

4. JUSTIFICACIONES

Alta Verapaz es uno de los departamentos de Guatemala que presenta una situación privilegiada, ya que cuenta con diferentes zonas de vida, que le permite tener una diversa flora autóctona particularmente variada que sumado a los conocimientos tradicionales de medicina y herbolaria, pueden ser aprovechados para mejorar el proceso de salud-enfermedad dentro de la estrategia de atención primaria en salud. Además la medicina tradicional ha jugado y juega actualmente un papel muy importante en este departamento, ya que debido a su gran extensión territorial, pobreza y servicios de salud que no están disponibles a todos los pobladores, los recursos naturales heredados de sus ancestros son la primera elección para el tratamiento de infecciones frecuentes como las micóticas. Por tal motivo se hace necesario validar el conocimiento tradicional y popular sobre las plantas medicinales usadas para el tratamiento de estas enfermedades para justificar su uso por la población.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Contribuir al conocimiento y validación de la flora medicinal del Departamento de Alta Verapaz.

5.2 Objetivos específicos

5.2.1 Demostrar la actividad antimicótica *in vitro* de los extractos etanólicos de las plantas en estudio.

5.2.2 Determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los extractos de las plantas con actividad antimicótica.

6. HIPOTESIS

Por lo menos dos de los extractos de las plantas en estudio poseen actividad antimicótica.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo de trabajo

7.1.1 Hongos que pueden producir enfermedad en el hombre, cuyas cepas son las más frecuentemente aisladas en Guatemala y usadas para potencia de antimicrobianos. Propocionadas por laboratorio FARMAYA y LAMIR.

7.1.2 Plantas originarias del Departamento de Alta Verapaz a las que se les atribuye actividad medicinal.

7.2 Muestra

Tres especies de dermatofitos: *Epidermophyton floccosum* (761), *Microsporum gypseum* (M 71), y *Trichopyton rubrum* (T 3.5); dos levaduras: *Candida albicans* (ATCC 10231) y *Cryptococcus neoformans* (C 13) y un hongo oportunista: *Aspergillus flavus* (A 7.5). Los que se presentan con mayor frecuencia en Guatemala.

Plantas nativas del Departamento de Alta Verapaz, usadas para el tratamiento de infecciones y cuya actividad antimicótica no ha sido estudiada con anterioridad: *Arthostemma ciliatum*, *Catopheria chiapensis*, *Eupatorium semialatum*, *Neurolaena lobata*, *Polymnia maculata* y *Renealmia alpinia*.

7.3 Procedimiento

7.3.1 Recolección

La Recolección de las plantas se realizó en los municipios de San Cristóbal Verapaz y Cobán del Departamento de Alta Verapaz con el siguiente procedimiento: Recolectar en su lugar de crecimiento, lavar con agua, dejar secar a la sombra, almacenar en bolsas plásticas, tomar una muestra para su herborización y clasificación botánica.

7.3.2 Preparación de la extracción

Para la preparación de los extractos se procedió de la siguiente manera: Moler suficiente cantidad de planta seca y pesar 10 g. Colocar la muestra en una jeringa de 60 cc con papel filtro corriente en el fondo y una manguera con llave de paso en el orificio de salida. Poner la jeringa verticalmente con ayuda de un soporte y agregarle 100 ml de etanol desnaturalizado al 50% en tres alícuotas de 40, 40 y 20 ml cada 24 horas. Después de obtener las tres alícuotas, filtrar con algodón y luego con papel filtro Whatman No.1. Almacenar los filtrados en frascos estériles color ámbar a temperatura ambiente hasta su proceso.

7.3.3 Tamizaje antimicótico *in vitro*

7.3.3.1 Preparación de medios de cultivo

Los medios de cultivo se prepararon de la siguiente manera:

Para hongos filamentosos preparar tubos conteniendo 13.5 ml de Sabouraud, esterilizar, dejar enfriar hasta 50°C y agregar 1.5 ml de extracto de la planta (dilución 1:10). Agitar y verter en cajas de Petri estériles, dejar que solidifique, incubar a 35°C por 24 horas y guardar en refrigeración hasta el momento de la inoculación.

Para levaduras preparar agar Muller Hinton, colocar 9 ml en tubos, esterilizar y dejar enfriar a 50°C, agregar 1 ml del extracto a estudiar y verter en cajas de Petri estériles. Dejar que solidifique, incubar a 35°C durante 24 horas y guardar en refrigeración.

7.3.3.2 Preparación del inóculo

El inóculo se preparó de la siguiente manera: Para hongos filamentosos preparar Sabouraud 1:10 de acuerdo con la técnica de Takashio. Poner 10 ml en tubos y dejar que solidifique con el mayor pico de flauta que se pueda. Sembrar éstos con los hongos a ensayar e incubar a 27°C durante 21 días hasta obtener un crecimiento homogéneo. Agregar 2 ml de agua destilada estéril y desprender el hongo con ayuda de una varilla. Trasvasar el material obtenido a tubos con tapón de rosca, agitar en Vortex durante 1 minuto y hacer un conteo de esporas en una cámara de Neubauer, llevar la concentración de la suspensión hasta 100 esporas por microlitro y almacenar en viales con tapón de rosca a 4°C (48).

Para levaduras, sembrar la cepa en una caja con agar Sabouraud e incubar a 35°C durante 48 horas. Del cultivo fresco

tomar 5 colonias y colocarlas en 5 ml de caldo Tripticasa Soya e incubar por 24 a 48 horas. Tomar con una pipeta estéril 0.1 ml de la suspensión de levaduras y suspenderlas en 10 ml de agua destilada estéril para obtener una dilución 1:10 (37).

7.3.3.3 Inoculación de las placas

Para hongos filamentosos después de sacar las cajas del refrigerador abrirles a éstas, cuatro agujeros con una campanilla de Durham de 5 mm de diámetro, teniendo cuidado que estén equidistantes. Tomar 30 μ l de la suspensión de esporas y depositarlos en los agujeros, incubar a 27°C durante 14 días. Como control observar el crecimiento de cada hongo en una caja con agar Sabouraud (45).

En el caso de las levaduras, colocar la caja sobre una plantilla dividida en ocho partes iguales e inocular una asada de la suspensión de levaduras en cada lugar, dejando un círculo vacío en el centro de la caja de Petri e incubar a 35°C durante 48 horas. Como control observar el crecimiento de la levadura en una caja con agar Muller Hinton (37).

7.3.3.4 Interpretación de la prueba

La interpretación de la prueba se realizó de la siguiente forma: Para hongos filamentosos medir los diámetros en mm del crecimiento de las colonias. Para calcular el porcentaje de inhibición, comparar el diámetro de las colonias en el medio control contra el diámetro de las colonias en las muestras, tomar

como positivos los extractos de las plantas que reducen el diámetro de la colonia en un 75 por ciento (36).

En el caso de las levaduras observar el crecimiento, que se interpreta de la siguiente forma: crecimiento positivo (resistencia o no actividad) y crecimiento negativo (inhibición o actividad antilevadura) (37).

7.3.3.5 Determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Para determinar la CIM de los extractos que presentan mayor inhibición, con el hongo y levadura más activa se procedió de la siguiente forma: Repetir en la prueba en cajas de Petri, de acuerdo con el procedimiento anterior, teniendo cantidades decrecientes del extracto vegetal (1:10, 1:50, 1:100). Interpretar los resultados así: positiva la caja con el preparado que presente inhibición del crecimiento, la CIM será la menor concentración que inhibe al hongo.

7.4 Diseño estadístico

7.4.1 Ensayo de antimicóticos

Se realizaron ensayos independientes con cuatro repeticiones por extracto a estudiar y un ensayo control de crecimiento.

Distribución de los grupos: Un grupo control de crecimiento el cual solo se inoculó el microorganismo, en cuatro repeticiones. Un grupo de tratamiento en el cual se incorporó el extracto al

medio de cultivo y se inoculó el microorganismo, en cuatro repeticiones.

Con cuatro repeticiones por ensayo, se trabajó con un nivel de error α de 0.10, para concluir que el resultado de los ensayos fué positivo.

7.4.2 Unidades de medida

En este ensayo se determinó como unidad de medición el crecimiento del microorganismo (resultado negativo del ensayo) o inhibición del 75% de crecimiento (resultado positivo) (36).

7.4.3 Diseño experimental

Se trató de un diseño al azar.

7.4.4 Análisis de resultados

Se trabajó con una prueba de hipótesis binomial, en el que si $p < 0.1$, se puede rechazar la hipótesis que el resultado de los ensayos es negativo, es decir que existe suficiente evidencia para concluir que el extracto tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento del microorganismo. Con cuatro repeticiones si todas son positivas se tiene que $p = 0.064$, por lo que se puede concluir que la planta si tiene efecto inhibitorio.

8. RESULTADOS

Se estudió la actividad antimicótica *in vitro* de siete plantas nativas del Departamento de Alta Verapaz, que son tradicionalmente usadas para el tratamiento de infecciones.

En los resultados obtenidos del tamizaje (10 mg/ml) de las pruebas con cuatro repeticiones cada una y teniendo como unidad de medida la inhibición de 75 por ciento de crecimiento como positivo y teniendo que $p=0.064$ si las cuatro repeticiones son positivas, se encontró que de las siete plantas en estudio, *E. lancifolia* mostró actividad contra *E. floccosum* y *T. rubrum*; *E. semialatum* mostró actividad contra *E. floccosum*, *M. gypseum*, *T. rubrum*, *C. albicans* y *C. neoformans*; *C. chiapensis* solo mostró actividad contra *E. floccosum*, como se muestra en la siguiente tabla.

Plantas	Microorganismos*					
	A	B	C	D	E	F
<i>A. ciliatum</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. chiapensis</i>	-	+	-	-	-	-
<i>E. lancifolia</i>	-	+	-	+	-	-
<i>E. semialatum</i>	-	+	+	+	+	+
<i>N. lobata</i>	-	-	-	-	-	-
<i>P. maculata</i>	-	-	-	-	-	-
<i>R. alpina</i>	-	-	-	-	-	-

*A: *A. flavus*; B: *E. floccosum*; C: *M. gypseum*; D: *T. rubrum*;
E: *C. neoformans*; F: *C. albicans*.

Nota: + = actividad

- = no actividad

El hongo mayormente inhibido por los extractos vegetales fué *E. floccosum* el cual fué inhibido por tres de las siete plantas en estudio; seguido de *T. rubrum* el cual fué inhibido por dos de las plantas. Los otros hongos fueron inhibidos por una planta excepto *A. flavus* el cual no fué inhibido por ninguna planta.

En la evaluación de la CIM, se encontró que *C. chiapensis* muestra actividad hasta 10 mg/ml contra *E. floccosum*. *E. lancifolia* tiene actividad hasta una concentración de 10 mg/ml contra *E. floccosum* y *T. rubrum*. *E. semialatum* mostró actividad hasta 10 mg/ml contra *C. albicans* y *C. neoformans*; y de 5 mg/ml contra *E. floccosum*, *T. rubrum* y *M. gypseum*. Como puede verse en la siguiente tabla.

Planta/hongo	Concentración		
	10 mg/ml	5 mg/ml	2.5 mg/ml
<i>C. chiapensis</i>			
<i>E. floccosum</i>	+	-	-
<i>E. lancifolia</i>			
<i>E. floccosum</i>	+	-	-
<i>T. rubrum</i>	+	-	-
<i>E. semialatum</i>			
<i>E. floccosum</i>	+	+	-
<i>M. gypseum</i>	+	+	-
<i>T. rubrum</i>	+	+	-
<i>C. albicans</i>	+	-	-
<i>C. neoformas</i>	+	-	-

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Se evaluó la actividad antimicótica de siete plantas medicinales de uso popular para el tratamiento de infecciones en el Departamento de Alta Verapaz, haciendo uso de un método de dilución en placa con pozos para hongos filamentosos y un método de dilución y siembra por estrías para levaduras. Siendo estos métodos reproducibles y realizando cuatro repeticiones para cada prueba se puede concluir que los extractos de las plantas que tuvieron cuatro repeticiones positivas tienen un efecto inhibitorio *in vitro* sobre el microorganismo contra el cual se probaron, ya que se trabajó estadísticamente con una prueba de hipótesis binomial en la que si p es $<$ de 0.1 se puede rechazar la hipótesis que el resultado de los ensayos es negativo.

De las siete plantas en estudio tres mostraron actividad antimicótica contra algún microorganismo, en una concentración de 10 mg/ml y 5 mg/ml dosis lo suficientemente bajas como para ser toleradas por el ser humano y efectivas en el tratamiento antimicótico.

E. semilatum tiene fuerte actividad antimicótica ya que inhibió cinco de los seis hongos usados en la prueba, lo que la postula como una medicina natural interesante que debe estudiarse a mayor profundidad para conocer su potencialidad y limitaciones.

E. lancifolia y *C. chiapensis* tuvieron actividad antimicótica moderada lo que valida en parte la actividad antimicótica atribuida.

Si bien tres de las plantas presentaron actividad alguna es importante mencionar que las plantas que no tienen actividad podrían tener propiedades farmacológicas relacionadas con afecciones dérmicas como actividad antibacteriana, anti-inflamatoria, cicatrizal y emoliente u otros mecanismos que pueden ayudar a mejorar su curación.

Los resultados obtenidos confirman la hipótesis planteada en vista que tres de las siete (42.8%) plantas tuvieron alguna actividad antimicótica

Es importante mencionar que la acción de estas plantas *in vitro* puede variar a la acción *in vivo*, dado el metabolismo de los principios activos y la biodisponibilidad en diferentes compartimientos del cuerpo humano.

10. CONCLUSIONES

1. *C. chiapensis* tienen actividad antimicótica contra *E. floccosum* hasta 10 mg/ml.
2. *E. lancifolia* tiene actividad antimicótica contra *E. floccosum* y *T. rubrum* hasta una concentración de 10 mg/ml.
3. *E. semialatum* tiene actividad antimicótica contra *E. floccosum*, *M. gypsum* y *T. rubrum* hasta 5 mg/ml. Y contra *C. neoformans* y *C. albicans* hasta una concentración de 10 mg/ml.
4. El hongo más inhibido fué *E. floccosum*, contra el cual mostraron actividad tres de las siete plantas en estudio. mientras que el hongo menos inhibido fué *A. flavus*.
5. Posiblemente todas las plantas por sus propiedades atribuidas produzcan algún alivio a las infecciones micóticas pero no necesariamente su curación.

11. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios bioquímicos del mejor órgano y mejor solvente, para obtener el compuesto activo responsable en las plantas que mostraron actividad.
2. Ejecutar estudios de toxicidad y actividad antiinflamatoria de las plantas que mostraron inhibición.
3. Realizar estudios *in vivo* y clínicos para comprobar la actividad antimicótica de éstas plantas.
4. Implementar técnicas de cromatografía para obtener los compuestos responsables de la actividad antimicótica.
5. Continuar con el estudio de otras plantas medicinales, ya que pueden ser recursos aprovechables de la flora guatemalteca.
6. Estudiar las propiedades cicatrizantes de todas las plantas estudiadas.

12. REFERENCIAS

1. Arriaza AP. Estudios Sociales; Problemas Socioeconómicos de Guatemala. 11 ed. Guatemala: Impresos Industriales, 1988. 366p.
2. Dávila A, Castro R. Monografía Ambiental de la Región de las Verapaces. Guatemala: ASIES, 1990. 94p. (p.8-21).
3. CONAPLAMED (1989) Agrotecnología Relacionada con la Farmacopea Tradicional de Guatemala. Guatemala, CONAPLAMED, 57p. (p.20-31).
4. Dieseldorff EP. Las Plantas Medicinales del Departamento de Alta Verapaz. Guatemala: Tipografía Nacional, 1977. 52p.
5. Rippon JW. Micología Médica: Hongos y Actinomicetos Patógenos. Espinosa R, Trad. México: Interamericana, 1974. 901p.
6. Logemann HE, Herias MV, Quevedo JC. Manual de Laboratorio de Enfermedades Infecciosas IV. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Biológica. Departamento de Microbiología, 1991. 81p.
7. Zinsser R. *et al.* Microbiología. 18 ed. Argentina: Panamericana, 1986. 1454p.
8. Koneman EW. Micología Práctica de Laboratorio. Marroff G. Traducción. 3ra ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1987. 221p.

9. Finegold SM, Martin WJ. Diagnóstico Microbiológico. 3era ed. Argentina: Médica Panamericana, 1983 (p.405 - 416).
10. Dubos RJ, Hirsh JG. Bacterial and Mycotic Infections of Man. 4ta ed. Filadelfia: J. B. Lippicott Company, 1965. 1025p.
11. Conant NF, *et al.* Micología. 3era ed. México: Interamericana, s.A., 1972, 592p.
12. Emmons CW, Birford CH, Utz JP. Medical Mycology. Londres: Henry Kimpton, 1963. 380p.
13. Logemann HE. Frecuencia y Etiología de las Micosis Cutaneas en Guatemala. Guatemala: Universidad de san Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. I Congreso Centroamericano y nacional de Micología. Memorias, 1992. 169p.
14. Lennet E, *et al.* Manual of Clinical Microbiology. 4th ed. USA: American Society for Microbiology, 1986. 1149p.
15. de Maldonado JR. Estudio Integral de la Actividad Antimicrobiana de *Cassia occidentalis* y *Cassia grandis*, Plantas Usadas Popularmente en el Tratamiento de Afecciones Cutáneas Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1992. 73p.
16. Flores A. Biosíntesis y Regulación de las Manoproteínas de la Pared Celular

de *Candida albicans*. México: Universidad de Guanajuato, Facultad de Química, Departamento de Genética y Biología, Instituto de Investigación en Biología Experimental. I Congreso Nacional y Centroamericano de Micología. Memorias, 1992. 169p.

17. López R. Candidosis, Micosis Asociadas al Paciente Inmunocomprometido. México: UNAM, Facultad de Medicina. I Congreso Centroamericano y Nacional de Micología. Memorias, 1992. 169p.

18. Montero F. Micosis Sistémica con Foco Primario Pulmonar. Costa Rica: San José, Cartago UACA Escuela Autónoma de Ciencias. I Congreso Centroamericano y Nacional de Micología. Memorias, 1992. 169p. (p.17 - 19).

19. Logemann HE. Infecciones Micóticas en Pacientes Inmunocomprometidos. Guatemala: USAC, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Escuela de Química Biológica. IV Congreso Nacional de Microbiología. Memorias, 1991. 131p. (p.41 - 44).

20. Vanden H, Mackenzie D and Cawnbergh G. *Aspergillus* and Aspergillosis. New York: Plenum Press, 1988, 322p.

21. Carvajal M. Nueva Tecnología para el Estudio de Alfa Toxinas a Nivel Molecular y Hallazgos Relacionados con el Cáncer Humano. México: UNAM, Instituto de Biología. I Congreso Centroamericano y Nacional de Micología. Memorias, 1992. 169p (p.78).

22. Graybill JR, Sharkey - Mathis PK. New Antifungal Agents. *Curr Op Infect Dis* 1992; 5:773 - 78.
23. Welsh O. Avances en el Tratamiento de Micosis Profundas. México: Monterrey, UNAM Servicio de Dermatología. I Congreso Centroamericano y Nacional de Micología. *Memorias*, 1992. 169p. (p. 64 - 65).
24. Restrepo A. Quimioterapia de la Paracoccidioidomicosis. Colombia: Medellín, CIB. I Congreso Centroamericano y Nacional de Micología. *Memorias*, 1992. 169p. (p. 67 - 68).
25. Mc Ginnis MR. *Current Topics in Medical Mycology*. Vol 1. New York: Springer - Verlag. 1985. 345p.
26. López MB. Demostración de la Actividad Antimicrobiana de *Byrsonima crassifolia* y *Malpighia glabra*. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala. (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1992. 66p.
27. Litter M. *Farmacología Experimental y Clínica*. 6a ed. Buenos Aires: El Ateneo. 1980. 1953p. (p. 1634-1635).
28. Cáceres A, Girón L. Sistema para la Revalidación, Investigación y Comercialización de las Plantas Medicinales en Guatemala. p 283-316. (En Villatoro EM. *Etnomedicina en Guatemala*; Guatemala: USAC, 1984. 316p.)
29. Mejía JV. *Geografía de la República de Guatemala*. 2da ed. Guatemala:

Tipografía Nacional 1927). 399p. (141p.)

30. Instituto Indigenista Nacional. Aspectos de la Medicina Popular en el Area Rural de Guatemala. Guatemala: Guatemala Indígena. vol XIII, 1978. 616p. (124 - 125p.)

31. Mellen GA. Uso de las Plantas Medicinales en Guatemala. Guatemala: Guatemala Indígena 1974; 9:99 - 179.

32. Cáceres A. Actividad Antifúngica de Plantas Usadas en la Medicina Tradicional de Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. I Congreso Centroamericano y nacional de Micología. Memorias, 1992. 169p. (22 - 25p.).

33. Ríos JL, recio MC, villar A. Screening Methods for Natural Products with antimicrobial Activity; a Review of Literature. J Ethnopharmacol 1988; 23: 127 - 149.

34. Burlingame EM, Reddish GP. Laboratory Methods for Testing Fungicides used in the Treatment of Epidermophytoses. J Lab Clin. Med 1973; 14: 649 - 653.

35. Raddish PG. Methods of Testing Antiseptic. J Lab Clin Med 1973; 14: 649 - 653.

36. MacRaeWD, Hausen JB, Towers Glt. Studies on the Pharmacological Activity of Amazonian *Euphorbiaceae*. J Ethnopharm 1988; 22: 143 - 172.

37. Mitscher La, Darke S, Gollapudi. A Modern Look at Folkloric Use Anti - Infective agents. J Nat Prod 1987; 50: 1025 - 1041.
38. Nash DL. Flora of Guatemala. Fiel Bot 1976; 24 (12): 291.
39. Williams, LO. Flora of Guatemala. Fiel Bot 1976; 24 (12): 96 - 97.
40. Ocampo SRA, Maffioti A. El uso de Algunas Plantas Medicinales en Costa Rica: Centro América. vol 1, 1985. 93 p. (p. 38 - 45).
41. Martinez M. Plantas Utiles de la Flora Mexicana. Mexico DF: Botas, 1959. 621p. (p. 140 - 152).
42. Morton JF. Some Folk-Medicine Plants of Central América Markets. Quart. J Drug Res 1977; 15: 165 - 192.
43. Standley PC, Steyermark JD. Flora Of Guatemala. Field Bot 1949; 24 (6): 106.
44. Zamora M., *et al* . Medicinal Plants Used in Some Rural Populations of Oaxaca Puebla and Veracruz México. J Ethnopharmacol 1992; 35: 229 - 257.
45. Brancato FP, Golding NS. The Diameter of the Mold Colony as a Relible Measure of Growth. J Mycol 1953; 45: 848 - 863.
46. Arnason T, *et al*. Maya Medicinal Plants of San José Succotz. J Ethnopharmacol 1980; 2: 345 - 364.

47. Girón LM, et al. Etnobotanical Survey of the medicinal Flora Used by the Caribs of Guatemala. J Ethnopharmacol 1991; 34: 173 - 187.

48. Vanbrenseghem R, De Vroey C, Takashio M. Production of Macroconidia By *Microsporium ferrugineum* OTA1922. Sab 1970; 7: 252- 256.

10 .ANEXOS

TABLA 1

**CIFRAS DE ATENCION AL PARTO
Instituto Nacional de Estadística 1988**

SITIOS DE OCURRENCIA		PERSONAL QUE ASISTIO	
Hospital	12.4%	Empíricos	37.0%
Casa de salud	1.8%	Comadronas	30.2%
Via pública	0.3%	Médicos	20.8%
Domicilio	85.5%	Ninguno	12.0%

Referencia (3)

TABLA 2

**RECURSOS PARA ATENDER A LA SALUD
Alta Verapaz 1988**

ESTABLECIMIENTOS	RECURSOS HUMANOS
1 Hospital	1 Médico por cada 10,480 habitantes
7 centros de salud tipo A	578 comadronas adistradas
8 centros de salud tipo B	71 enfermeras auxiliares
34 puestos de salud	30 técnicos de salud rural
	10 técnicos de saneamiento

Referencia (3)

TABLA 3.

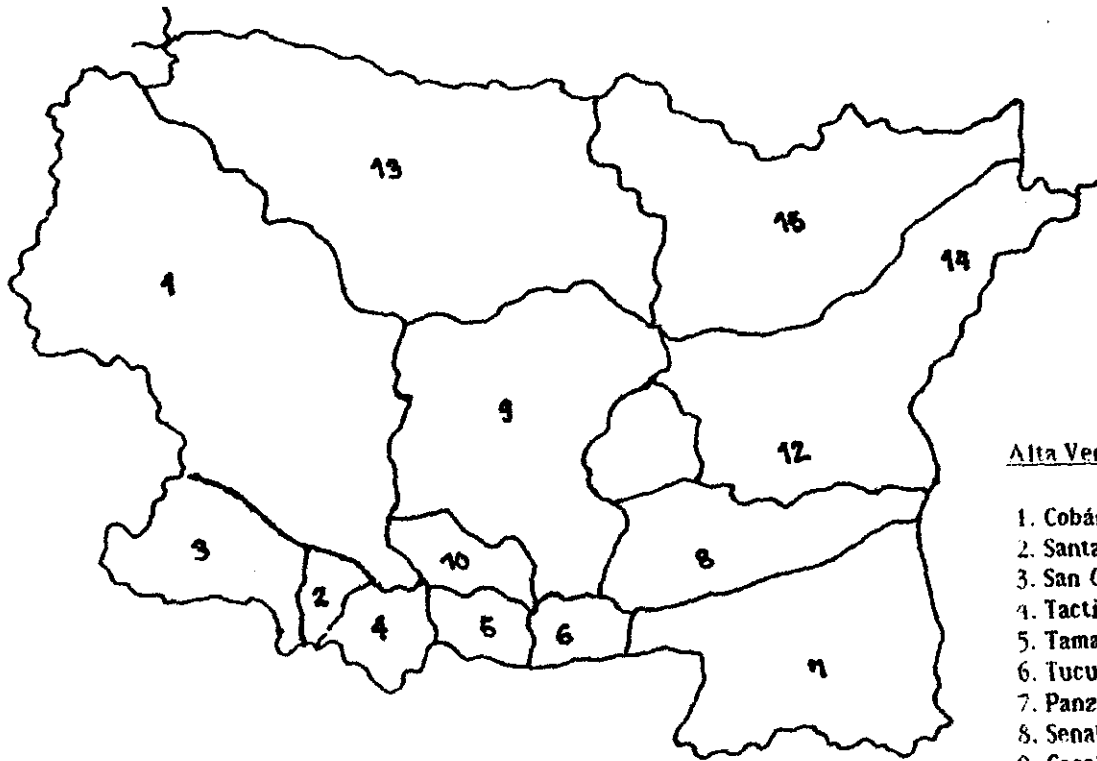
PLANTAS MESOAMERICANAS CON ACTIVIDAD ANTIMICOTICA

Nombre científico	Nombre común	Parte	A	B	C	D	E	F	G
<i>Acalypha guatemalensis</i>	Hierba del cáncer	hoja	-	+	-	-	-	-	-
<i>Asclepias curassavica</i>	Viborana	hoja	-	-	+	-	-	-	-
<i>Bursera simaruba</i>	Palo Jiote	corteza	-	+	-	-	-	-	-
<i>Cassiagrandis</i>	Carao	hoja	+	±	+	+	+	+	+
<i>Diphysacarthagenensis</i>	Guachipilín	hoja		+	-	+	+	+	+
<i>Diphysa robinoides</i>	Guachipilín	hoja		+	-	-	±	+	+
<i>Gliricidia sepium</i>	Madre Cacao	hoja	-	-	-	-	+	+	+
<i>Hymenaea courbaril</i>	Guapinol	corteza	±						
<i>Litsea guatemalensis</i>	Laurel	hoja	±	±	+	-	-	-	-
<i>Luffa operculata</i>	Esponjuelo	fruto		-	-	-	+	-	-
<i>Mirabilis jalapa</i>	Maravilla	hoja	-	-	±	-		±	-
<i>Petiveria alliacea</i>	Apacín	hoja	-	±	-	-	-	-	-
<i>Piscidia grandifolia</i>	Palo de zope	hoja		+	+	+	+	+	+
<i>Piscidiapiscipula</i>	Barbasco	hoja		+	+	+	+	+	+
<i>Psidium guajava</i>	Guayaba	hoja	+	+	-	-	-	-	-
<i>Rhizophora mangle</i>	Mangle	corteza	+	-	±	±	-	+	-
<i>Sambucus mexicana</i>	Sauco	hoja	+	±	-	-	±	±	±
<i>Senna occidentalis</i>	Frijolillo	hoja		+	-	+	+	+	+
<i>Smilax lundellii</i>	Diente de chucho	rizoma	+	+	-		-	+	
<i>Smilax regelii</i>	Bejuco de la vida	rizoma	±	-	+	-	+	+	-
<i>Smilax spinosa</i>	Zarzaparrilla	rizoma		-	+		-	-	+
<i>Solanum americanum</i>	Macuy	hoja	+	+	+	+	+	+	+
<i>Solanum nigrescens</i>	Quilete	hoja	+	-	+	+	+	+	+
<i>Tagetes lucida</i>	Pericón	hoja	+						

ACTIVIDAD ANTIMICOTICA: + = positivo (*Candida albicans* halos > 8mm; dermatofitos inhibición > 60%)
 Hongos: A = *C. albicans*, B = *E. floccosum*, C = *M. gypseum*, E = *T. mentagrophytes* var. *algodonosa*,
 F = *T. mentagrophytes* var. *granulosa*, G = *T. rubrum*
 Referencia(32)

FIGURA 1

MAPA DEL DEPARTAMENTO DE ALTA VERAPAZ



Alta Verapaz: Municipios

1. Cobán
2. Santa Cruz Verapaz
3. San Cristóbal Verapaz
4. Tactic
5. Tamahú
6. Tucuru
7. Panzos
8. Senahú
9. Carchá
10. Chamelco
11. Lanquín
12. Cahabón
13. Chisec
14. Chahal
15. Fray Bartolomé de las Casas

FIGURA 2

**UBICACION DEL DEPARTAMENTO DE ALTA VERAPAZ
EN LA REPUBLICA DE GUATEMALA**

