

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE ODONTOLOGÍA**

**COMPARACIÓN DEL EFECTO FUNGICIDA DEL
EXTRACTO HIDROETANÓLICO DE LAS SEMILLAS Y
LAS HOJAS DE *Carica papaya* (PAPAYA) SOBRE
Candida albicans ATCC 10231, TRUJILLO - 2018**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
CIRUJANO DENTISTA**

Autor:

VICTOR EDUARDO ROJAS CÓRDOVA

Asesor:

MGTR. CÉSAR ABRAHAM VÁSQUEZ PLASENCIA

TRUJILLO – PERÚ

2019

1. TÍTULO DE LA TESIS

COMPARACIÓN DEL EFECTO FUNGICIDA DEL EXTRACTO
HIDROETANÓLICO DE LAS SEMILLAS Y LAS HOJAS DE *Carica papaya*
(PAPAYA) SOBRE *Candida albicans* ATCC 10231 TRUJILLO - 2018

EQUIPO DE TRABAJO

INVERSTIGADOR PRINCIPAL:

Rojas Córdova Victor Eduardo

ASESOR:

Mgtr. César Abraham Vásquez Plasencia

PÁGINA DEL JURADO EVALUADOR

DR. ELIAS ERNESTO AGUIRRE SIANCAS

Presidente

MGTR. EDWAR RICHARD MORÓN CABRERA

Miembro

MGTR. JUAN LUÍS PAIRAZAMÁN GARCÍA

Miembro

MGTR. CÉSAR ABRAHAM VÁSQUEZ PLASENCIA

Asesor

AGRADECIMIENTO

En estos años de mi vida universitaria he pasado por momentos difíciles tomando decisiones poco acertadas en mi vida profesional y personal.

Hoy quiero dedicar todo mi esfuerzo a una persona que cambio mi vida y que estuvo siempre alentándome, que siga adelante. No importa las veces que caigas, lo importante es saber levantarse y seguir adelante para cumplir tus metas.

Es importante ser un buen profesional y debe complementarse cada día con ser una mejor persona con valores e integridad en cada día de nuestro trabajo profesional y vida personal.

Gracias por estar a mi lado, por tu aguda visión de la realidad y encanto personal, a obligarme siempre a sacar lo mejor de mi, te dedico no solo mi trabajo sino cada momento de mi vida.

DEDICATORIA

Quiero agradecer a mis padres
Víctor y Juanita por darme
siempre su confianza para
seguir adelante.

A mi mamá Amparo que
siempre me inspira ese coraje
para ser un buen profesional.

A mis Hermanos Miguel y
Adrián, quienes con su
extraordinaria actitud me
alegra el saber que siempre
podré contar con ellos.

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue comparar el efecto antifúngico, entre el extracto hidroetanólico de hoja y semilla de *Carica papaya* a concentraciones de 50% y 75% sobre *Candida albicans* ATCC 10231. El tipo de investigación fue cuantitativo, con un nivel explicativo y con un diseño experimental. La muestra fue de 16 placas por grupo. Tanto las hojas como las semillas de la papaya fueron seleccionadas, lavadas, desinfectadas, pulverizadas y tamizadas. Posterior a ello *Candida Albicans* fue inoculada y reactivada para poder evaluar junto a los extractos. Se procedió a incubar todos los grupos por 48 horas, en donde se examinó cada placa y se midió los diámetros de los halos de inhibición (mm) del crecimiento alrededor de cada disco. Se obtuvo como resultados que el efecto antifúngico del 50% del extracto hidroetanólico de la hoja presentó un halo de inhibición de 14.8 mm y el 75% presentó un halo de inhibición del 18.13 mm. Mientras que el efecto antifúngico del 50% del extracto hidroetanólico de la semilla presentó un halo de inhibición de 10.80 mm y el 75% presentó un halo de inhibición de 14.20 mm. Se concluyó que el extracto hidroetanólico de la hoja de *Carica papaya* presenta mayor espectro de acción comparado con el extracto hidroetanólico de la semilla, en sus dos concentraciones.

Palabras claves: *Candida albicans*, *Carica papaya*, extracto hidroetanólico, hojas, semillas.

ABSTRACT

The objective of the present investigation was to compare the antifungal effect, between the leaf and seed hydroacetanic extract of *Carica papaya* at concentrations of 50% and 75% on *Candida albicans* ATCC 10231 in Trujillo Perú. The type of research was quantitative, with a level explanatory and with an experimental, prospective and analytical design. The sample was 16 discs per group. Both the leaves and the seeds of the papaya were selected, washed, disinfected, pulverized and sifted. After that *Candida Albicans* was inoculated and reactivated to be able to evaluate together with the extracts. All groups were incubated for 24 to 48 hours, where each plate was examined and the diameters of the inhibition halos (mm) of growth around each disc were measured. It was obtained as results that the antifungal effect of 50% of the hydroetanolic extract of the leaf presented an inhibition halo of 14.8 mm and 75% presented an inhibition halo of 18.13 mm. While the antifungal effect of 50% of the hydroetanolic extract of the seed presented a halo of inhibition of 10.80 mm and 75% presented a halo of inhibition of 14.20 mm. It was concluded that the hydroethanolic extract of the *Carica papaya* leaf has a greater spectrum of action compared to the hydroetanolic extract of the seed, in its two concentrations.

Key words: *Carica papaya*, *candida albicans*, *hydroethanolic extract*.

CONTENIDO

1. Título de la tesis.....	ii
2. Equipo de trabajo.....	iii
2. Hoja de firma del jurado y asesor.....	iv
3. Hoja de agradecimiento y/o dedicatoria.....	v
4. Resumen y abstract.....	vii
5. Contenido.....	ix
6. Índice de gráficos, tablas y cuadros.....	x
I. Introducción.....	1
II. Revisión de literatura.....	4
III. Hipótesis.....	17
IV. Metodología.....	18
4.3 Diseño de la investigación.....	18
4.4 Población y muestra.....	18
4.5. Definición y operacionalización de variables e indicadores.....	20
4.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	21
4.7 Plan de análisis.....	27
4.8 Matriz de consistencia.....	28
4.9 Principios éticos.....	29
V. Resultados.....	30
VI. Conclusiones.....	35
Recomendaciones.....	35
Referencias bibliográficas.....	36
Anexos.....	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación del efecto antifúngico, <i>in vitro</i> , entre el extracto hidroetanólico de hoja y semilla de <i>Carica papaya</i> a concentraciones de 50% y 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.....	30
Tabla 2: Comparación del efecto antifúngico, <i>in vitro</i> , del extracto hidroetanólico de hoja de <i>Carica papaya</i> a concentraciones de 50% y 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.....	31
Tabla 3: Comparación del efecto antifúngico, <i>in vitro</i> , del extracto hidroetanólico de la semilla de <i>Carica papaya</i> a concentraciones de 50% y 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.....	32

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparación del efecto antifúngico, <i>in vitro</i> , entre el extracto hidroetanólico de hoja y semilla de <i>Carica papaya</i> a concentraciones de 50% y 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.....	44
Gráfico 2: Comparación del efecto antifúngico, <i>in vitro</i> , del extracto hidroetanólico de hoja de <i>Carica papaya</i> a concentraciones de 50% y 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.....	45
Gráfico 3: Comparación del efecto antifúngico, <i>in vitro</i> , del extracto hidroetanólico de la semilla de <i>Carica papaya</i> a concentraciones de 50% y 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.....	46

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la incidencia de infecciones por levaduras clínicas ha aumentado significativamente las levaduras patógenas pueden infectar casi todos los tejidos y órganos humanos, como las uñas, la piel, las membranas mucosas e incluso el sistema gastrointestinal, reproductivo, cardiovascular y el sistema nervioso central.^{1,2} Debido al uso extensivo de agentes antifúngicos de amplio espectro, ha habido un aumento notable en la resistencia a los medicamentos entre las especies de levadura infectadas.

1

Las cepas de *Candida* son las especies de levadura oportunistas más comunes que pueden causar infecciones graves e incluso fatales en hospedadores inmunocomprometidos,¹⁻³ considerándose que *C. albicans* es la principal especie de levadura que causa estas infecciones. En la cavidad oral, la candidiasis se denomina aftas orales debido a la formación de pseudomembrana blanca que se puede raspar.² La infección oral por *Candida* ocurre en condiciones inmunosuprimidas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la quimioterapia contra el cáncer y la radioterapia de cabeza y cuello.³

Para esta afección, el fluconazol es el fármaco de elección para su prevención y tratamiento, que se ha encontrado que es eficaz tanto en individuos inmunocomprometidos como inmunocompetentes. Sin embargo, la aparición de cepas candidales resistentes al fluconazol se ha convertido en una preocupación principal.³

En este sentido, se han explorado hierbas y compuestos bioactivos derivados naturalmente para la terapia antimicótica contra patógenos resistentes.⁴ Los productos naturales son ricos en componentes fitoquímicos⁵⁻⁷ como polifenoles, flavonoides,

alcaloides, terpenoides, taninos y glucosinolatos que poseen propiedades antioxidantes, antimicrobianas e inmunomoduladoras.^{3,4} Uno de estos productos naturales es la papaya. Aunque la papaya es una de las frutas más consumidas, suele ser habitual que, al momento de retirar su piel, partirla y comerla terminemos por tirar a la basura un tesoro auténtico para nuestra salud y que encontramos en su interior: las semillas de papaya.⁸ Las semillas de papaya son especialmente ricas en enzimas proteolíticas.^{3,4,8} Estas enzimas tienen gran actividad sobre la eliminación de parásitos, hongos y bacterias que se encuentran a nivel intestinal. Las semillas de papaya tienen un efecto antibacteriano y antiinflamatorio en nuestro sistema digestivo.⁸ Estudios han demostrado que el extracto de la semilla de papaya es antiinflamatorio, antimicrobiano y antifúngico. Esto se da por sus componentes fitoquímicos que presentan tanto las semillas como las hojas de *Carica papaya* que ejercen efectos fungicidas⁷ y antibacterianos por interacción con la membrana celular de los hongos y bacterias.¹⁻⁵

Por lo tanto mediante éste estudio se quiere comparar el efecto fungicida del extracto hidroetanólico de las semillas (del fruto maduro) y de las hojas de carica papaya sobre *Candida albicans* ATTC 10231, de esa forma conocer dónde hay más potencial fungicida y que de esto, se pueda hacer una realidad tratar diferentes tipos de hongos que están presentes en la cavidad oral, utilizando productos naturales que no ejerzan resistencia y traigan consigo efectos negativos.

El estudio es de tipo cuantitativo, diseño prospectivo, transversal, analítico y experimental.

Se obtuvo como resultados que el efecto antifúngico del 50% del extracto hidroetanólico de la hoja presentó un halo de inhibición de 14.8 mm y el 75% presentó un halo de inhibición del 18.13 mm. Mientras que el efecto antifúngico del 50% del extracto hidroetanólico de la semilla presentó un halo de inhibición de 10.80 mm y el 75% presentó un halo de inhibición de 14.20 mm.

Se concluyó que el extracto hidroetanólico de la hoja de *Carica papaya* presenta mayor espectro de acción comparado con el extracto hidroetanólico de la semilla, en sus dos concentraciones.

II. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1. ANTECEDENTES

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Hea X¹ et al (China, 2017). **Composición química y actividad antifúngica de Carica papaya Linn. Aceite esencial de semilla contra Candida spp.** Realizaron un estudio con el fin de analizar la composición química y examinar la actividad antifúngica de los aceites esenciales (EO) extraída de las semillas de Carica papaya ante candida albicans. Los EO de la semilla se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas. El componente principal es el isotiocianato de bencilo (99 - 36%). Se emplearon el método de difusión del disco de papel de filtro y el método de dilución de caldo. El EO mostró un efecto inhibitorio contra todas las cepas de Candida probadas, incluyendo C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis y C. tropical con diámetros de zona de inhibición en el rango de 14 · 2-33 · 2 mm, el mínimo concentraciones inhibitorias (CIM) en el rango de 4 · 0-16 · 0 µg ml⁻¹ y las concentraciones fungicidas mínimas (MFC) en el rango de 16 · 0-64 · 0 µg ml⁻¹. Aquí, encontramos que la semilla de papaya EO tiene una actividad anticandida prometedora e identifica C. papaya L. como una fuente natural potencial de agentes antifúngicos. Carica Papaya puede ser reconocida como una posible nueva fuente de agentes antifúngicos naturales.

Varadarajan S³ et al (India, 2015) **Actividad antimicótica in vitro de extractos hidroalcohólicos de algunas plantas medicinales de la India contra Candida albicans resistente a fluconazol.** Realizaron un estudio con el objetivo de evaluar

la actividad invitro antimicótica de extractos hidroalcohólicos de semillas de *Trigonella foenum-graecum*, corteza de *Cinnamomum verum* y hojas y semillas de *Carica papaya* contra *Candida albicans* resistente a fluconazol. Se prepararon extractos hidroalcohólicos de *Trigonella foenum-graecum* (semillas), *Cinnamomum verum* (corteza), cepa de *Carica papaya* CO.2 (hojas) y cepa de *Carica papaya* CO.2 (semillas) mediante maceración. La actividad antimicótica de los extractos preparados contra *Candida albicans* se evaluó mediante el método de difusión en pocillo de agar. Se realizaron tres experimentos independientes por triplicado. Se determinó la concentración inhibitoria mínima. Los resultados del presente estudio revelaron que todos los extractos exhibieron actividad antimicótica de una manera dependiente de la dosis y se encontró que la concentración inhibitoria mínima de todos los extractos era 15,62 µg / ml, sin embargo se determinó que las semillas de *Carica papaya* presentaron mayor actividad antifúngica sobre *candida albicans*. Se concluye que los extractos de plantas podrían usarse no solo como un fármaco alternativo para el tratamiento de la candidiasis resistente a fluconazol, sino también para la prevención del cáncer oral como un complemento terapéutico.

Chávez P⁴ et al (México, 2011) **Actividad antifúngica en extractos etanólicos de *Carica papaya* L. cv. Hojas de maradol y semillas.** Realizaron una investigación para evaluar la actividad antifúngica del extracto metanólico y la actividad fitoquímica de los extractos etanólicos de las semillas de *Carica papaya*L. (Caricaceae) sobre *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* y *Penicillium citrinium*. Se condujo al aislamiento de todos los compuestos fitoquímicos de las semillas siendo: 2,3,4-trihidroxitolueno (caricafenil triol) y gliceril-1- (2', 3', 4'-

trihidroxibenzoil) -2,3-dioleato (papayaglicérido) como el nuevo fitoconstituyentes junto con los componentes conocidos de gliceril-1-oleil-2,3-dilinoleinato, gliceril-1-oleil-2,3-diazazidato, gliceril-1-linoleil-2,3-diestearato, carpaína, gliceril-1,2- dipalmitato, trimiristato de glicerilo, triestearato de glicerilo, gliceril-1,2-dipalmitil-3-miristato, gliceril-1-oleil-2,3-dimiristato, glucósido de β -sitosterol, gliceril-1-oleil-3-fosfato, gliceril-1-oleil-2-lauril-3-fosfato y gliceril-1,2-diestearil-3-fosfato. Las estructuras de todos estos compuestos han sido elucidadas por el análisis de datos espectrales y las reacciones químicas. El extracto metanólico de las semillas y 2,3,4-trihidroxitolueno (200 μg / ml) mostró actividad antifúngica contra *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* y *Penicillium citrinum*.

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. *Cándida albicans*

Candida albicans (*C. albicans*), un hongo común unicelular, es con frecuencia un miembro benigno de la piel y la flora de la mucosa.⁷ En el estado saprofito se encuentra en forma de levadura, célula redondeada u ovalada de 2 a 4 micras, con paredes finas.^{5,6} En el estado parasitario forma filamentos con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro, de longitud variable, pues los brotes no se separan de la célula madre y toman así una forma cilíndrica, formando una pseudomicela.⁸ Se ha demostrado que *C. albicans* podría inducir enfermedades de las membranas mucosas.^{1,2} La colonización previa de las superficies de la mucosa con *C. albicans* podría causar infecciones potencialmente mortales en huéspedes anormales. La candidiasis invasiva es particularmente común en las unidades de cuidados intensivos donde las tasas de mortalidad alcanzan el 45-49%.²

Las levaduras patógenas pueden infectar casi todos los tejidos y órganos humanos, como las uñas, la piel, las membranas mucosas e incluso el sistema gastrointestinal, reproductivo, cardiovascular y el sistema nervioso central.⁷ En los últimos 30 años, la incidencia de infecciones oportunistas por hongos ha aumentado significativamente. Las cepas de *Candida* son las especies de levadura oportunistas más comunes que pueden causar infecciones graves e incluso fatales en hospedadores inmunocomprometidos. *C. albicans* es la principal especie de levadura que causa estas infecciones.⁵

2.2.2. *Candida albicans* oral:

Las especies de *Candida* como *C. albicans* son habitantes comunes de la cavidad oral y colonizan las comunidades de biofilm polimicrobianas.⁹ Sus interacciones interespecies promueven la formación de hifas y la formación de biopelículas. *C. albicans* coloniza el área subgingival, y la frecuencia de la colonización aumenta en la enfermedad periodontal.⁹

C. albicans segrega una serie de enzimas hidrolíticas, tales como lipasas, esterases, y proteinasas secretadas aspartil (PAE), que afectan a una variedad de procesos, incluyendo la formación de biopelículas con estreptococos, la invasión de tejidos, y la evasión inmune. Una candida lisina recientemente reportada, una toxina peptídica citolítica secretada por hifas de *C. albicans*, causa daño a las células epiteliales orales por intercalación, permeabilización y afluencia de calcio; desencadena una respuesta de la ruta de señalización proinflamatoria; y activa la inmunidad epitelial.⁹

2.2.2.1. Taxonomía

Es un hongo con una división deuteromycota. Pertenece a la clase de los Blastomycetes, a la familia de Cryptococcaceae. Su género es *Candida* y las especies que es *Candida albicans* considerándose como la más frecuente y virulenta.⁷

2.2.2.2. Etiología

Los hongos se consideran huéspedes normales que habitan en el ser humano, sin embargo puede llegar a convertirse en patógeno, y para que ocurra ello tiene que haber una alteración en el sistema inmune del ser humano.¹⁰ Las enfermedades autoinmunes que pueden provocar la acción de dichos microorganismos son la diabetes, SIDA, neoplasias, tabaquismo, drogadicción, embarazo, vejez y las extrínsecas son aquellas que necesitan un tratamiento prolongado de antibióticos, radiaciones, canalizaciones que favorecen la enfermedad.^{1,7}

2.2.2.3. Características clínicas

Las infecciones que *Candida albicans* producen en la cavidad oral se dividen en candidiasis superficiales y candidiasis profundas.⁶

2.2.2.3.1. Candidiasis pseudomembranosa

Es un tipo de candidiasis superficial que afecta a la mucosa ya sea labial o bucal ya sea paladar blando, paladar duro e incluso la lengua. La histología que presenta en este tipo de candidiasis es que están compuestas por células epiteliales descamativas y necróticas,¹ y numerosos micelios de *C. albicans*.⁷ Las características clínicas se presentan como una capa de color blanco y crema, removiéndose sencillamente con una gasa, sin embargo al ser removidos presenta un fondo con sangre.⁵⁻⁷

2.2.2.3.2. Candidiasis eritematosa

También se considera un tipo de candidiasis superficial, mayormente se localiza en la lengua, en la zona dorsal así mismo como en el

paladar. Se presenta como una zona eritematosa generalizada por tejido que está atrófico.¹ En el paciente produce una sensación de quemazón,¹ mientras que cuando se localiza en la lengua tiene una textura lisa y eritematosa, ello se da porque se genera una hipotrofia de papilas filiformes.¹ Dicha condición se asocia con la administración de antibióticos de amplio espectro.⁷

2.2.2.3.3. Candidiasis hiperplásica

Este tipo de lesión es poco frecuente, no presenta síntomas, y se caracteriza por una quielitis angular en las comisuras labiales, teniendo un efecto negativo en las comisuras labiales. Esto puede provocar la disminución de la dimensión vertical.⁵

2.2.2.4. Biofilms fúngico

Se consideran comunidades de diferentes microorganismos compuestos por múltiples especies. Son una fuente de infecciones recidivantes.^{2,5}

En la cavidad oral, las levaduras tienden a adherirse a las superficies, en donde la formación de *C. albicans* llega a producirse en 3 etapas que son: temprana (0 a 11 horas), intermedia (12 a 30 horas) y madura (38 a 72 horas).² El biofilm maduro consiste en una densa red de levaduras, hifas y pseudohifas, con frecuencia en asociación con bacterias.^{2,7}

Los biofilms de *Candida* son resistentes a los agentes antimicrobianos.^{2,10}

2.2.2.5. Factores Predisponentes a *Candida albicans*

C. albicans es un hongo oportunista que en ciertas condiciones que se encuentra el ser humano pueden formarse con mucha facilidad.^{1,3,7,10}

Existen diversos factores, siendo los principales que el paciente se encuentre inmunocomprometido tal es el caso de la diabetes ya que el hongo se desarrolla cómodamente en medios azucarados.⁶ Así mismo se encuentra la ingesta de antibióticos que presentan un amplio espectro produciendo así un desequilibrio bacteriano,⁷ y de esta forma se elimina la flora microbiana, y así el hongo prolifera fácilmente.⁷

Enfermedades que deprimen al sistema inmune como leucemias, linfomas, cánceres diseminados y enfermedades hematológicas, se consideran factores predisponentes a la proliferación de *c. albicans*. De la misma manera las afecciones endocrinas, obesidad, ya que las toxinas que eliminan presentan una mayor proporción de glúcidos.⁸

Los factores locales se dan en la piel y uñas, esto se debe al uso excesivo de productos antibacterianos que crean resistencia en la persona. En la cavidad bucal, los portadores de prótesis superiores, tienen con frecuencia candidiasis bucal, ya que debajo de las prótesis las levaduras se desarrollan con mayor facilidad.^{6,7} De la misma forma los individuos que fuman los hábitos de mordisco, pocos o excesivos cuidados bucales, disminución de la dimensión vertical.

2.2.2.6. Clasificación de *Candida albicans*

- Grado I: Aparición de un punteado rojizo sobre la mucosa palatina, inflamación localizada o hiperemia puntiforme.
- Grado II: La mucosa aparece hiperémica, lisa y atrófica.
- Grado III: También llamado granular, que se caracteriza por la aparición de una mucosa hiperémica de aspecto nodular o granular.⁷

2.2.2.7. Diagnóstico de *C. albicans*

Los exámenes mediante el uso de microscopio es un método de diagnóstico. Para ello se requiere realizar un raspado en la zona de la lesión con un hisopo, y luego se siguen procedimientos microbiológicos en donde se realiza una tinción el cual permitirá detectar las células de las levaduras.^{6,7,12}

2.2.2.8. Medio de Cultivo

El medio de cultivo está compuesto por agua, sales en donde se realizan con las muestras orales cultivándose en agar de la dextrosa Sabouraud,⁷ teniendo como ventaja que solo crecerán hongos de género *Candida*, debido a que presenta un pH ácido.⁷ La identificación de *C. albicans* se puede dar por una prueba de filamentación donde se va a observar la presencia de tubos germinativos, otra prueba es la formación de clamidosporas.^{2,7}

2.2.2.9. Tratamiento

Es importante identificar esta infección y eliminarla pero sobretodo prevenirla mediante una adecuada higiene oral, en el caso de presentarse xerostomía se recomendará la administración de saliva artificial e inclusive disminuir la ingesta de carbohidratos.⁶ El tratamiento recomendado es la administración de antifúngicos como la nistatina, la anfotericina, fluconazol que son fungicidas de amplio espectro. Sin embargo dichos antifúngicos presentan una alta resistencia ante el hongo a largo plazo.¹⁰

2.2.3. Carica papaya

La papaya (*Carica papaya* L.) es apreciada en todo el mundo por su sabor y propiedades nutricionales. Como cultivo, la papaya se caracteriza por un alto rendimiento,⁴ pertenece a la familia Caricaceae, que incluye 35 especies en seis géneros y es una fruta extensamente cultivada en zonas tropicales y subtropicales.¹¹ La papaya está llena de vitaminas y enzimas que calman el cuerpo tanto interna como tópicamente. La tecnología bioquímica avanzada destila la enzima de la papaya deseable de la fruta para crear un extracto en polvo que se puede utilizar en una amplia variedad de aplicaciones.⁸

Las hojas y semillas de *Carica papaya* L. contienen enzimas proteolíticas (papaína, quimopapaína), alcaloides (carpaína, carpasemina), compuestos sulfurados (isotiocianato de bencilo), flavonoides, triterpenos, ácidos orgánicos y aceites.⁴ Se ha demostrado que los extractos de diferentes tejidos

de papaya son bioactivos. Los extractos acuosos de hojas y semillas son conocidos por tener actividad antifúngica.⁴

La papaya es de gran valor nutricional y económico. Se ha informado que casi todas las partes de la planta, incluidas las frutas, la raíz, la corteza, las hojas, la cáscara, las semillas y la pulpa, tienen valores medicinales.¹

2.2.3.1. Taxonomía de *Carica papaya*

La *Carica Papaya* es una planta dicotiledónea, que pertenece a la familia Caricaceae, la cual es parte de 4 géneros con 71 especies, siendo el más conocido *Carica* por ser nativo de América Central y la zona Noroccidental de América del Sur. El género más cultivado es la *Carica Papaya* con sus variedades silvestres o papayuelos como: *Carica cundinamarcensis*, *Carica quodotiana*, *Carica cauliflora*, y la *Carica pentagona* es un híbrido que no produce semillas, su corteza es brillante de color verde-amarillo, es ligeramente ácida que se puede consumir en fruta fresca o procesadas.⁸

2.2.3.2. Morfología de *Carica papaya*

Forma: Planta arborescente perennifolia, de 2 a 8 m (hasta 10 m) de altura con un diámetro a la altura del pecho de 6 a 15 cm (hasta 30 cm), con un olor acre distintivo.^{8,11}

2.2.3.2.1. Semilla

Las semillas representan aproximadamente el 7% del peso de la fruta, pero normalmente se descartan. Se ha informado que los extractos de

semillas tienen actividades hipolipidémicas, anticancerígenas, antiinflamatorias y antifertilidad.¹ Se encontró que el extracto de semilla de Papaya tenía cantidades significativas de esteroides y derivados del triterpeno.^{10,11}

2.2.3.2.2. Hojas

Son redondeadas. Hojas grandes de 0.7 a 1m, con su lámina de 7 a 9 lóbulos, y estos a su vez en lóbulos más pequeños, ligeramente gruesas y carnosas. Hojas superiores erectas y extendidas e inferiores colgantes. El extracto de la hoja de papaya tuvo producción de citosinas,¹³ y han observado que el extracto puede ser utilizado para ayudar a condiciones inmunes relacionadas con la inflamación, enfermedades autoinmunes y muchos tipos de cánceres.^{8,14}

2.2.3.3. Propiedades de carga papaya.

Se usa tradicionalmente para tratar diversos trastornos de la piel, incluidas las heridas. Se usó ampliamente en países en desarrollo para ser efectivo y se le permitió el tratamiento disponible para diversas heridas, especialmente quemaduras.^{10,11}

2.2.3.4. Actividad antimicrobiana

El extracto exhibió actividad antimicrobiana contra *Salmonella choleraesuis* y *Staphylococcus aureus*.^{10,13}

2.2.3.5. Componentes fitoquímicos

El análisis fitoquímico de las semillas de *C. papaya* mostró la presencia de, triperpenos, esteroides, alcaloides y flavonoides.¹⁰ Se demostró que

la semilla de *C. papaya* contenía una cantidad significativa de un glucósido descrito como glucotropaelina, se sugirió que este glucósido tenía una acción bactericida muy potente; una aglicona conocida como isotiocianato de bencilo.⁰² Este químico puede atribuirse al efecto antimicrobiano observado con el extracto etanólico de *C. papaya*. Otro fitoquímico de valor sustancial que se encuentra en la semilla de *C. papaya* es myrosin,¹⁵ esta es la proteína que sirve como la enzima que hidroliza el glucósido glucotropaelina en ramnosa, sulfato-ion y bencil-isotiocianato.

El bencilisotiocianato es otro componente fitoquímico importante en *Carica papaya* de las semillas que podrían ejercer efectos antibacterianos y fungicidas. Los isotiocianatos forman tiocarbazonas y tioureas al reaccionar con el tiol y el grupo amino, respectivamente, lo que provoca la inhibición de proteínas y enzimas esenciales para la supervivencia de células bacterianas y fúngicas.^{3,14,15}

III. HIPÓTESIS

Extracto hidroetanólico de hojas como de semillas de *Carica papaya* “Papaya” del mayor concentración se presenta mayor efecto antifúngico frente a *Candida albicans* ATCC 10231.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de Investigación

Experimental, porque se manipula la variable independiente para su efecto en la variable dependiente y así obtener su resultado.²⁵

Prospectivo, porque los datos se planifican y se va regular en la medida que va ocurriendo el fenómeno teniendo control de medición.²⁵

Transversal, Porque recolectan los datos una sola vez.²⁵

Analítico. Porque explican la causa y el efecto de un determinado fenómeno lo que trata de evaluar la relación entre las variables y las compara.²⁵

4.2. Universo y muestra

4.2.1. Población

- Cepa de *Candida albicans* ATCC 10231.

4.2.2. Muestra

- Será 100 uL de una suspensión obtenida a partir de la cepa de *Candida albicans* ATCC 10231, esta suspensión fué equivalente a tubo N° 0.5 (1,5x10⁸ UFC/mL) del nefelómetro de MacFarland.

Unidad de Muestra:

La muestra estuvo conformada por 64 discos, 16 discos por grupo, empleando la fórmula para comparar promedios, dada por:

$$n = \frac{2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * S^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

n Número discos por grupo

$Z_{\alpha}=1.96$	Valor normal al 5 % de error tipo I
$Z_{\beta}=0.842$	Valor normal al 20% de error tipo II
\bar{X}_1	Efecto fungicida del extracto hidroetanólico de las hojas de carica papaya sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231
\bar{X}_2	Efecto fungicida del extracto hidroetanólico de las semillas (de fruto maduro) de carica papaya sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.
S	Desviación estándar del efecto fungicida de los extractos hidroetanólicos de papaya sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231

Se asume: $S/(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2=1$

Reemplazando de tiene:

$$n = 2 * (1.96 + 0.842)^2 * 1^2$$

$$n = 16 \text{ discos/grupo}$$

Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo constituida por una placa Petri sembrada con 100 uL de suspensión bacteriana de *Candida albicans* ATCC 10231.

Criterios de inclusión

- Las placas petri inocuadas con *Candida albicans* ATCC 10231 fué identificada mediante las siguientes pruebas: coloración gram, formación de tubo germinal, formación de clamidosporas, y fermentación de carbohidratos.

Criterios de exclusión

- Placas Petri con halos de inhibición no muy claros o con signos de contaminación.

4.5. Operacionalización de variables

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
D E P E N D I E N T E	Efecto fungicida	Capacidad de eliminar agentes fúngicos, inhibición de su crecimiento y proliferación. ^{VI}	Para el estudio se evaluará mediante lecturas en AGAR	Halo de inhibición	mm	Cuantitativa	Razón
I N D E P E N D I E N T E	Extracto Hidroetanólico de carga papaya	Solución acuosa con Propiedades de desinfección. ¹⁴	Para el estudio se evaluara su eficacia	Extracto Semillas	50% 75%	Cualitativa	Nominal
				Extracto Hojas	50% 75%		

4.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

- **Técnica:** observación microbiológica.
- **Instrumento:**
 - Para medir los halos de inhibición de cada tratamiento se utilizó una regla vernier digital con ISO de calidad (17025).
 - Para obtener la recolección de datos después de haber realizado el enfrentamiento microbiológico se utilizó una ficha de datos (Anexo 5).

A) DE LA RECOLECCIÓN E IDENTIFICACIÓN TAXONÓMICA

1 kg de hojas de papaya y 6 kg del fruto de papaya, fueron recolectadas del Herbarium Truxillense de la Universidad Nacional de Trujillo de la ciudad de Trujillo, provincia de Trujillo, región La Libertad, durante el mes de mayo del año 2018.

Los ejemplares al estar dentro del Herbarium Truxillense de la Universidad Nacional de Trujillo se les procedió a la identificación y verificación taxonómica.

B) DE LA PREPARACIÓN DE LA MUESTRA¹⁶

Selección: Se seleccionó las hojas que estaban en buenas condiciones, teniendo en cuenta que no tuvieran ataques de hongos o estén decoloradas. Los frutos maduros fueron cortados en dos mitades para extraer las semillas.

Lavado y desinfección: Las hojas y semillas fueron lavadas con agua y desinfectadas con hipoclorito de sodio al 0.5 %, (Se utilizó

hipoclorito comercial “Clorox” al 5%, diluido en un frasco de 2 litros de agua).

Se utilizó la siguiente fórmula:

FORMULA:
$$V = \frac{C_d \times V_d V}{C_c}$$

Vd: Volumen deseado Cd: Concentración deseada.

Cc: Concentración conocida.

Posteriormente las hojas fueron cortadas en trozos de 2 cm x 2cm.

Secado: Las hojas y semillas fueron colocadas sobre papel Kraft y sometidas a secado primero a temperatura ambiente por 24 horas, y luego en la estufa de circulación de aire a una temperatura de 40°C.

Pulverización: Las hojas y semillas secadas fueron pulverizadas con ayuda de un molino.

Tamizaje: Los polvos de las hojas y semillas, fueron tamizados utilizando el tamiz N° 0.7.

Almacenamiento: Los polvos de las hojas y semillas tamizados, fueron guardados en frascos de vidrio de color ámbar de boca ancha.

C) DE LA PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROETANÓLICO DE LAS HOJAS Y SEMILLAS DE *CARICA PAPAYA*¹⁷

Se pesaron por separado 100 g de polvo de hoja y 100 g de semilla de *Carica papaya*, previamente tamizado. Luego se colocaron, en un balón de vidrio de 2 litros de capacidad y se añadieron 500 mL de la mezcla etanol-agua 70:30). Se mezclaron bien, y se llevaron a reflujo

por 2 horas. Transcurrido el tiempo, se enfriaron y se filtraron los extractos hidroetanólicos al vacío, con papel de filtro Whatman N° 1. Posteriormente, los extractos hidroetanólicos se concentraron en un rota vapor hasta obtener extracto blando. Luego se llevaron a secar a la estufa de circulación de aire a 40 °C hasta obtener el extracto seco. A partir de los extractos secos de las hojas y semillas de *Carica papaya*, se prepararon las concentraciones de 50 % (500 mg/mL) y 75% (750 mg/mL) disueltos en la mezcla etanol - agua (70:30). Finalmente, los extractos hidroetanólicos se guardaron en frascos de vidrio de color ámbar y en refrigeración (4-8°C) hasta su posterior utilización.

D) DE LA PREPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DEL EXTRACTO HIDROETANÓLICO DE HOJA Y SEMILLA DE *CARICA PAPAYA* “PAPAYA”

A partir del extracto etanólico hoja y semilla obtenidos se procedió a preparar la concentración que fueron empleados en la investigación, como sigue:

- Extracto hidroetanólico de hoja **50%, 75%**
- Extracto hidroetanólico de semilla **50%, 75%**

DEL MÉTODO DE DIFUSIÓN EN AGAR.

La evaluación del efecto de los extractos hidroetanólico de hoja y semilla de *Carica papaya* “Papaya” se realizó mediante el método

Kirby Bauer, de difusión en agar.¹⁸ Para lo cual se procedió de la siguiente manera:

Reactivación de la cepa de *Candida albicans* ATCC 10231.

Para este estudio se utilizó cultivo liofilizado de la cepa de *Candida albicans* ATCC 10231.

La reactivación se realizó sembrando el cultivo liofilizado en tubo con 5 mL de Caldo BHI, luego se incubó a 37°C por 48 horas.

Se evaluó pureza, se sembró por estría en Agar Sabouraud e incubó a 37°C por 48 horas. Posteriormente se realizó coloración gram.

E) DE LA IDENTIFICACIÓN DE C. ALBICANS.

Después de reactivar la levadura, esta fue identificada mediante las siguientes pruebas Coloracion Gram, formación de tubo germinal, formación de clamidosporas, y fermentación de carbohidratos.¹⁹

La cepa se mantuvo en caldo BHI y en Agar Sabouraud, hasta su posterior utilización²⁰

F) DE LA ESTANDARIZACIÓN DEL INÓCULO DE C. ALBICANS ATCC 10231.

Las cepa de *C. albicans* ATCC 10231 mantenidos en Caldo BHI y Agar Sabouraud se sembraron en Agar Sabouraud, e incubó a 37°C durante 24 horas, con el fin de obtener colonias jóvenes.

Luego, de 24 horas cada colonia de *C. albicans* ATCC 10231 se colocó en solución salina fisiológica estéril y se hicieron suspensiones con una turbidez semejante al tubo número 0.5 del Nefelómetro de Mac Farland (1.5×10^8 bact./mL).²¹

Inoculación

Dentro de los 15 minutos siguientes al ajuste de la turbidez del inóculo (1.5×10^8 bact/ml), se tomó una alícuota de 100 μ l y se colocó en cada una de las placas con Agar Müeller Hinton suplementado con 2 % de glucosa (AMHG), con un hisopo estéril sumergido en la suspensión se distribuyó la suspensión de la levadura en tres direcciones para asegurar una distribución uniforme del inóculo en la placa. Se dejó secar la placa a temperatura ambiente durante 3 a 5 minutos para que cualquier exceso de humedad superficial sea absorbido.¹⁸

G) DE LA PREPARACIÓN DE LOS DISCOS CON EL EXTRACTO ETANÓLICO DE HOJA Y SEMILLA DE CARICA PAPAYA “PAPAYA”

Se prepararon discos de papel filtro whatman número 3 estériles, los cuales fueron embebidos con 30 μ l de cada una de las concentraciones de 50%, 75% de extracto hidroetanólico de hoja y semilla respectivamente. Luego, con una pinza estéril, fueron colocados los discos sobre las placas de Müeller Hinton (AMHG) inoculadas con *C. albicans* ATCC 10231.²⁰

Incubación:

Se incubaron las placas en posición invertida dentro de los 15 minutos posteriores a la aplicación de las sustancias a evaluar, a 37°C durante 48 horas.²⁰

H) DE LA LECTURA DE LOS RESULTADOS

Después del tiempo de incubación de 48 horas se examinó cada placa y se midieron los diámetros de los halos de inhibición (mm) del crecimiento alrededor de cada disco.²¹ Para lo cual se utilizó regla milimetrada, abarcando el diámetro del halo.

Se realizaron 10 repeticiones de cada una de las concentraciones.

I) DE LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI)²⁰

Se determinó mediante el Método de macrodilución en caldo. Se prepararon tubos de ensayo con un volumen final de 5 mL de caldo Sabouraud a los que se les adicionaron 2,5 ml del extracto etanólico de hoja y tallo a las concentraciones de **50% y 75%** respectivamente.

Luego, a cada uno de los tubos de ensayo se le adicionaron una alícuota de 20 µL de la suspensión de la levadura a una concentración semejante al tubo N° 0.5 del Nefelómetro de Mac Farland y se homogenizó suavemente. Se llevó a incubación a 37°C por 48 horas.

Se consideró como CMI a la menor concentración donde no hubo desarrollo visible del germen.

Se emplearon como control positivo tubos con 2,5 mL de caldo Sabouraud y 2.5 mL de Nistatina y como control negativo 2.5 mL de Alcohol en 2,5 mL de caldo Sabouraud.

Se realizó 10 repeticiones de cada una de las concentraciones.

4.7. Plan de análisis

Los datos recolectados fueron incorporados en una base de datos elaborada en MINITAB 17, para ser presentados en tablas con medias y desviaciones estándar del efecto fungicida, lo cual es mostrado en gráficos de cajas.

El efecto fungicida de los extractos hidroetanólicos de papaya sobre *Candida albicans* ATCC 10231 en sus distintas concentraciones fué comparado a través del análisis de varianza (ANVA), complementándose con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

La significancia será considerada si $p < 0.05$.

Se realizó el procedimiento con ayuda de hoja de calculo de Microsoft Excel y el programa Statgraphics Centurion versión 16.1.03

4.8. Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	METODOLOGIA	POBLACION
<p>Problema general:</p> <p>¿Cuál es el efecto antifúngico, in vitro, del extracto hidroetanólico de hoja y de semilla de <i>Carica papaya</i> “Papaya” a concentraciones de 50%, 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231?</p>	<p>Objetivo general:</p> <p>Comparar el efecto antifúngico, in vitro, entre el extracto hidroetanólico de hoja y semilla de <i>Carica papaya</i> “Papaya” a concentraciones de 50%, 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>Evaluar el efecto antifúngico, in vitro, del extracto hidroetanólico de hojas de <i>Carica papaya</i> “Papaya” a concentraciones de 50%, 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.</p> <p>Evaluar in vitro el efecto antifúngico, del extracto hidroetanólico de la semilla de <i>Carica papaya</i> “Papaya” a concentraciones de 50%, 75% sobre <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.</p>	<p>Tanto el extracto hidroetanólico de hojas como de semillas de <i>Carica papaya</i> “Papaya” a mayor concentración presentan mayor efecto antifúngico frente a <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.</p>	<p>Tipo de investigación</p> <p>Cuantitativo</p> <p>Nivel de investigación de la tesis</p> <p>Explicativo</p> <p>Diseño de investigación</p> <p>Trnsversal, experimental, prospectivo y analítico.</p>	<p>Población:</p> <p>La población estuvo constituida por 64 discos, 16 discos por grupo.</p>

4.8. Principios éticos

Al final del estudio de investigación se recolectaron todas las muestras y se procedió con la autoclavación a 160°C de todas las placas petri con los cultivos hasta su desintegración. Sin embargo, se solicitó la exclusión de ser evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote y se tuvo en cuenta los principios de manipulación y desechos del Manual de Bioseguridad según Normas de la OMS.

V. RESULTADOS

5.1. Resultados

Tabla 1

Comparación del efecto antifúngico, entre el extracto hidroetanólico de hoja y semilla de *Carica papaya* (Papaya) a concentraciones de 50%, 75% sobre *Candida albicans* ATCC 10321 en Trujillo 2018.

	Hoja		Semilla		(Nistatina)	(Etanol 75%)
	50%	75%	50%	75%	Control+	Control -
	15	18	10	15	22	7
	15	18	11	15	22	7
	15	18	12	14	23	7
	15	20	11	14	23	6
	14	18	10	14	22	6
	15	18	12	14	22	6
	14	19	10	13	22	7
	15	18	11	14	23	7
	14	17	11	14	22	7
	15	17	11	14	20	6
	15	18	11	15	22	7
	15	18	10	15	22	7
	15	18	11	14	23	7
	15	18	10	14	23	7
	15	19	11	14	22	6
Media	14,80	18,13	10,80	14,20	22,20	6,67
D. Estándar	0,41	0,74	0,68	0,56	0,77	0,49
ANOVA: F				1139,520		
P				0,000		
Duncan	d	e	b	C	f	A

FUENTE: Datos proporcionados por el laboratorio de microbiología de

UNT.

INTERPRETACIÓN: Se determina que el efecto antifúngico del extracto hidroetanólico de las hojas de *Carica papaya* al 50% y 75% presentan diferencias frente a las semillas de *Carica papaya* en sus dos concentraciones.

Tabla 2

Comparar el efecto antifúngico, del extracto hidroetanólico de hojas de Carica papaya (Papaya) a concentraciones de 50% y 75% sobre *Candida albicans* ATCC 10231 en Trujillo 2018.

	Hoja		(Nistatina)	(Etanol 75%)
	50%	75%	Control+	Control -
	15	18	22	7
	15	18	22	7
	15	18	23	7
	15	20	23	6
	14	18	22	6
	15	18	22	6
	14	19	22	7
	15	18	23	7
	14	17	22	7
	15	17	20	6
	15	18	22	7
	15	18	22	7
	15	18	23	7
	15	18	23	7
	15	19	22	6
Media	14,80	18,13	22,20	6,67
D. Estándar	0,41	0,74	0,77	0,49
ANOVA: F			1668,888	
P			0,000	
Duncan	b	c	d	a

FUENTE: Datos proporcionados por el laboratorio de microbiología de UNT.

INTERPRETACIÓN: Los extractos al 50% y 75% presentan halos de inhibición diferenciado estadísticamente con el control negativo (etanol al 70°) ($P > 0.05$). Al 75% presenta un 18,13 mm de halo de inhibición mientras que al 50% presenta un 14,80 mm de halo de inhibición.

Tabla 3

Comparar el efecto antifúngico, del extracto hidroetanólico de semillas de *Carica papaya* (Papaya) a concentraciones de 50% y 75% sobre *Candida albicans* ATCC 10231 en Trujillo 2018.

	Semilla		(Nistatina)	(Etanol 75%)
	50%	75%	Control+	Control -
	10	15	22	7
	11	15	22	7
	12	14	23	7
	11	14	23	6
	10	14	22	6
	12	14	22	6
	10	13	22	7
	11	14	23	7
	11	14	22	7
	11	14	20	6
	11	15	22	7
	10	15	22	7
	11	14	23	7
	10	14	23	7
	11	14	22	6
Media	10,80	14,20	22,20	6,67
D. Estándar	0,68	0,56	0,77	0,49
ANOVA: F			1617,373	
P			0,000	
Duncan	b	c	d	A

FUENTE: Datos proporcionados por el laboratorio de microbiología de UNT.

INTERPRETACIÓN: Los extractos al 50% y 75% presentan halos de inhibición diferenciado estadísticamente con el control negativo (etanol al 70°) ($P > 0.05$). Al 75% presenta un 14,20 mm de halo de inhibición mientras que al 50% presenta un 10,80 mm de halo de inhibición.

5.2. Análisis de resultados

En este estudio, se comparó el efecto fungicida tanto de la semilla como de la planta de *Carica Papaya* (Papaya) sobre *Candida Albicans* y así poder determinar en dónde hay mayor disponibilidad y acción, trabajando tanto en la planta como en las semillas con concentraciones de 50% y 75%. Se determinó que el extracto hidroetanólico de la planta de *Carica papaya* posee un mayor efecto antifúngico en sus dos concentraciones empleadas obteniéndose que al 75% presenta un 18,13 mm de halo de inhibición mientras que al 50% presenta un 14,80 mm de halo de inhibición. Por otro lado el efecto antifúngico del extracto hidroetanólico de las semillas de *Carica papaya* presenta mayor actividad ante mayor concentración. Al 75% presenta un 14,20 mm de halo de inhibición mientras que al 50% presenta un 10,80 mm de halo de inhibición.

La efectividad del extracto hidroetanólico de la planta de *Carica Papaya* coinciden con los estudios de Varadarajan S,³ en dónde determinan que el extracto hidroetanólico de la planta posee actividad antifúngica atribuyendo los compuestos que presenta tales como los terpenos, alcaloides y flavonoides de las hojas de *Carica papaya* ejerciendo efectos fungicidas por la interacción con la membrana celular de los hongos, sin embargo, los compuestos responsables de la propiedad no se han estudiado.^{2,3}

En el presente estudio, *Carica papaya* (semillas) exhibió una actividad antimicótica, sin embargo menor a las hojas de la misma, resultados que coincidan con los estudios de Hea X,¹ Varadarajan S,³ y Singh O.⁴ A

pesar que los estudios confirman que la actividad *antimicótica* de las semillas de *Carica papaya* se debe a los compuestos 2,3,4-trihidroxitolueno, un compuesto que se ha aislado de las semillas de *Carica papaya* con actividad contra *Candida albicans*.²⁴ El bencilisotiocianato es otro constituyente fitoquímico importante en las semillas atribuyendo el efecto antibacteriano y fungicida.^{3,4} Los isotiocianatos forman tiocarbazonas y tioureas al reaccionar con los grupos tiol y amino,⁴ respectivamente, lo que provoca la inhibición de proteínas y enzimas esenciales para la supervivencia de las células bacterianas y fúngicas.³ Los derivados de isotiocitantes también ejercen propiedades antimicóticas.³

VI. CONCLUSIONES

- Se concluye que el extracto hidroetanólico de las hojas de *Carica Papaya* presenta mayor actividad antifúngica que el de semillas en concentraciones de 50% y 75% sobre *Candida Albicans ATCC 10231*.
- Los extractos hidroetanólicos de las hojas y semillas de *Carica Papaya* presentan efectos antifungicos ante *Cándida Albicans*.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios en dónde se analicen la actividad antifúngica de extracto hidroetanólico tanto de las hojas como semillas de *Carica papaya* sobre *Candida Albicans 10231*, teniendo en cuenta las estaciones del año y el clima, evaluándose si hay relación con ello en cuanto a sus efectividades.
- Evaluar in vitro la concentración mínima inhibitoria del extracto hidroetanólico de hojas de *Carica papaya* “Papaya” a concentraciones de 50%, 75% sobre *Candida albicans ATCC 10231*.
- Evaluar in vitro, la concentración mínima inhibitoria del extracto hidroetanólico de las semilla de *Carica papaya* “Papaya” a concentraciones de 50%, 75% sobre *Candida albicans ATCC 10231*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hea X, Mac Y, Yia G, Wua J, Zhoua L, Guo H. Chemical composition and antifungal activity of *Carica Papaya* Linn. seeds essential oil against *Candida* spp. *Lett Appl Microbiol.* Mayo 2017; 64 (5): 350-354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052349>
2. Zhang T, Chen W. The *Candida albicans* Inhibitory Activity of the Extract from *Papaya (Carica papaya L.)* Seed Relates to Mitochondria Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1858. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618507/>
3. Varadarajan S, Narasimhan M, Malaisamy M, Durairandian C. Invitro Antimycotic Activity of Hydro Alcoholic Extracts of Some Indian Medicinal Plants against Fluconazole Resistant *Candida albicans*. *J Clin Diagn Res.* 2015 ; 9(8): ZC07–ZC10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576630/>
4. Chávez P, González T, Rodríguez I, Gallegos S. Antifungal Activity in Ethanolic Extracts of *Carica papaya* L. cv. Maradol Leaves and Seeds. *Indian J Microbiol.* 2011; 51(1): 54–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209867/>
5. L1. Mamani R. Efecto del hipoclorito de sodio y bicarbonato de sodio sobre *Cándida albicans*. [Tesis para optar el título de cirujano dentista]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María, 2015.
6. L2. Ramirez T, Vilcapaza M. Efecto Inhibitorio del extracto de propóleo sobre los microorganismos *Streptococcus mutans* Y *Cándida albicans*. [Tesis para

- optar por el título de cirujano dentista]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano, 2016.
7. L3. Bardales A, Ureta Y. Actividad antifúngica con infusión de *Juglans neotropica* Diels (Nogal) en colonias de *Candida albicans* (ATCC 10231). [Tesis para optar el título de cirujano dentista]. Cajamarca: Universidades Privada Antonio Guillermo Urrelo, 2017
 8. Castillo S. Efecto de la Papaya en el crecimiento de *Candida guilliermondi*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Rhodotorula rubra*.
<file:///C:/Users/USER/Downloads/TesinadeInvestigacion-Papaya.pdf>
 9. Sztukowska M, Dutton L, Delaney C, Ramsdale M, Ramage H et al. Community Development between *Porphyromonas gingivalis* and *Candida albicans* Mediated by InlJ and Als3. *mBio*. 2018; 9(2): e00202-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691333>
 10. Nayak BS, Ramdeen R, Adogwa A, Ramsbhag A, Marshall JR. Wound-healing potential of an ethanol extract of *Carica papaya* (Caricaceae) seeds. *Int Wound J* 2012. [PUBMED]
 11. Lee CY, Lin HJ, Viswanath KK, Lin CP, Chang BC, Chiu PH et al. The development of functional mapping by three sex-related loci on the third whorl of different sex types of *Carica papaya* L. *PLoS One*. 2018, 22;13(3):e0194605. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566053>
 12. Sztukowska M, Dutton L, Delaney C, Ramsdale M, Ramage H et al. Community Development between *Porphyromonas gingivalis* and *Candida albicans* Mediated by InlJ and Als3. *mBio*. 2018; 9(2): e00202-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691333>
 13. Oloyede HO, Adaja MC, Ajiboye TO, Salawu MO. Anti-ulcerogenic activity of aqueous extract of *Carica papaya* seed on indomethacin-induced peptic

- ulcer in male albino rats. J Integr Med. 2015 Mar;13(2):105-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797641>
14. Nguyen TT, Shaw PN, Parat MO, Hewavitharana AK. Anticancer activity of *Carica papaya*: a review. Mol Nutr Food Res. 2013 Jan;57(1):153-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212988>
15. Abreu PM, Gaspar CG, Buss DS, Ventura JA, Ferreira PC, Fernandes PM. *Carica papaya* microRNAs are responsive to Papaya meleira virus infection. PLoS One. 2014 Jul 29;9(7):e103401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072834>
16. Miranda M. Métodos de Análisis de Drogas y Extractos. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad Habana de Cuba.2002.
17. Determinación del efecto antibacteriano in vitro del extracto de hojas de *Carica pubescens* L (Caricaceae) “papaya arequipeña” frente a bacterias patógenas.
18. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty third Information Supplement. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute); M100-S23. 2013. Vol 33 (1).
19. Salazar M, Sacsquispe S. J. Presencia de hifas de *Candida* en adultos con mucosa oral clínicamente saludable. Rev Estomatol Herediana 2005; 15(1):54–59.
20. Cantón L.E; Martín M.; Espinel-Ingroff .A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. 2007. Revista Iberoamericana de Micología - ISBN: 978-84-611-8776-8

21. Soto-Vásquez, MR. Estudio fitoquímico y cuantificación de flavonoides totales de las hojas de *Piper peltatum* L. y *Piper aduncum* L. procedentes de la región Amazonas.
22. Nwachukwu EO, Umechuruba CI. Actividades antifúngicas de algunos extractos de hojas en hongos transmitidos por semillas de frijol ñame africano, germinación de semillas y aparición de plántulas. *J Appl Sci Environ Mgt.* 2001; 5 (1): 29–32.
23. Quintal PC, Flores TG, Buenfil IR, Tintoré SG. Actividad antifúngica en extractos etanólicos de *Carica papaya* L. cv. Hojas de maradol y semillas. *Indian J Microbiol.* 2011; 51 (1): 54–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209867/>
24. Singh O, Ali M. Perfiles fitoquímicos y antifúngicos de las semillas de *Carica Papaya* L. *Indian J Pharm Sci.* 2011; 73 (4): 447–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374564/>
25. Koo H, Hayacibara MF, Schobel BD, Cury JA, Rosalen PL, Park YK, Vacca-Smith AM, Bowen WH. Inhibition of *S. mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and tt-farnesol. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(5):782-9.

ANEXOS

ANEXO 1



Herbarium Truxillense (HUT)

Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N° 035 – 2018- HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- **Clase:** Equisetopsida
- **Subclase:** Magnoliidae.
- **Superorden:** Rosanae
- **Orden:** Brassicales
- **Familia:** Caricaceae
- **Género:** *Carica*
- **Especie:** *C. papaya* L.
- **Nombre vulgar:** "papaya"

Muestra alcanzada a este despacho por VICTOR EDUARDO ROJAS CORDOVA, identificado con DNI N°42795569, con domicilio legal en Mz. N Lte. 11 Urb. Los Jazmines-Trujillo; estudiante de la Escuela Profesional de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Privada Los Angeles de Chimbote, ULADECH, cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis: "Comparación *in vitro* del efecto fungicida del extracto Hidroetanólico de las semillas y las hojas de *Carica papaya* sobre *Candida albicans* ATCC 2213".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 17 de mayo del 2018



Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

cc. Herbario HUT

E- mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

ANEXO 2

CONSTANCIA

Yo, Manuela Natividad Luján Velásquez, Biólogo – Microbiólogo docente de la Escuela de Microbiología y Parasitología, de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Trujillo, con registro del CBP N° 2132.

Mediante la presente dejo constancia de haber colaborado con el alumno VICTOR EDUARDO ROJAS CORDOVA estudiante de la Escuela de Odontología de la Universidad Los Ángeles de Chimbote, identificado con DNI 42795569, en la ejecución de la parte microbiológica planteada en el proyecto de investigación titulado: **“COMPARACIÓN, DEL EFECTO FUNGICIDA DEL EXTRACTO HIDROETANOLICO DE LAS SEMILLAS Y LAS HOJAS DE CARICA PAPAYA (PAPAYA) SOBRE *Candida albicans* ATCC 2213 EN TRUJILLO-PERU”**.



Manuela Natividad Luján Velásquez
Docente de la Escuela de Microbiología y Parasitología
Universidad Nacional de Trujillo.

Dra. Manuela Natividad Luján Velásquez
CATEDRA DE INMUNOLOGIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

ANEXO 3

CONSTANCIA

Yo, Marilú Roxana Soto Vásquez, Química – Farmacéutica docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, con registro del CBP N° 5727.

Mediante la presente de constancia de haber colaborado con el alumno VICTOR EDUARDO ROJAS CORDOVA estudiante de la Escuela de Odontología de la Universidad Los Ángeles de Chimbote, Identificado con DNI 42795569, en la ejecución de la parte la elaboración de los extractos de Carica Papaya planteados en el proyecto de investigación titulado: “COMPARACIÓN DEL EFECTO FUNGICIDA DEL EXTRACTO HIDROETANOLICO DE LAS SEMILLAS Y HOJAS DE CARICA PAPAYA (PAPAYA) SOBRE Candida albicans ATCC 2213 EN TRUJILLO – PERÚ 2018”.



Marilú Roxana Soto Vásquez

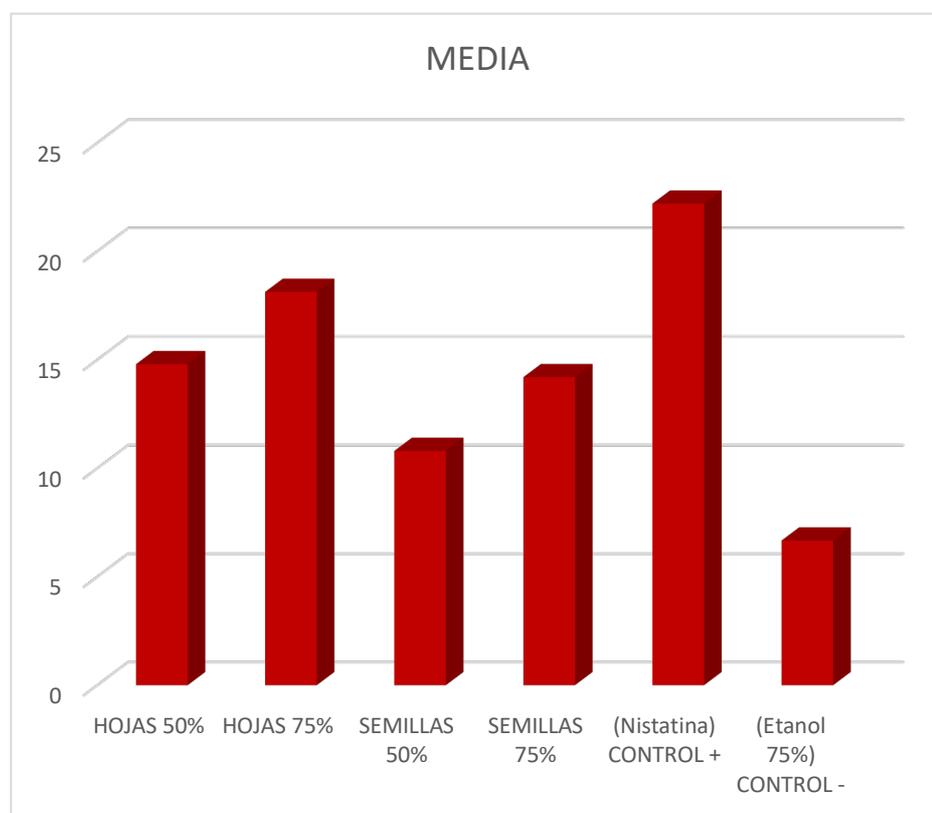
Docente de la Facultad Farmacia y Bioquímica

Universidad Nacional de Trujillo

ANEXO 4

Gráfico N°1

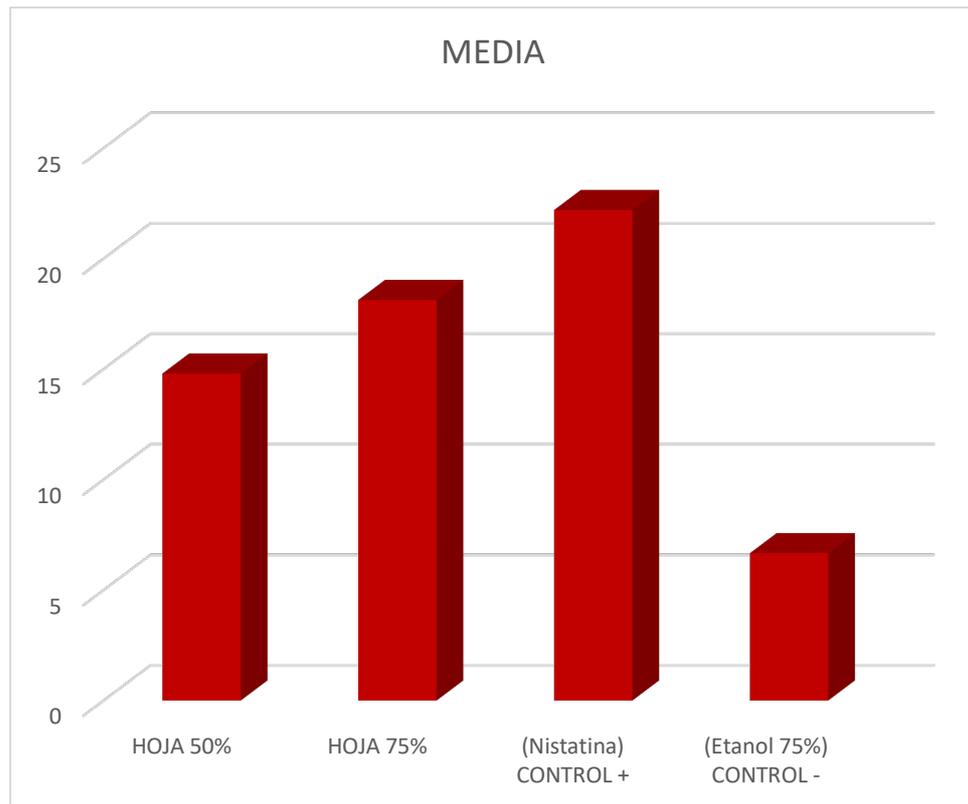
Comparación del efecto antifúngico, entre el extracto hidroetanólico de hoja y semilla de Carica papaya (Papaya) a concentraciones de 50%, 75% sobre *Candida albicans* ATCC 10231 en Trujillo 2018.



FUENTE: Datos proporcionados por el laboratorio de microbiología de UNT.

Gráfico N° 2

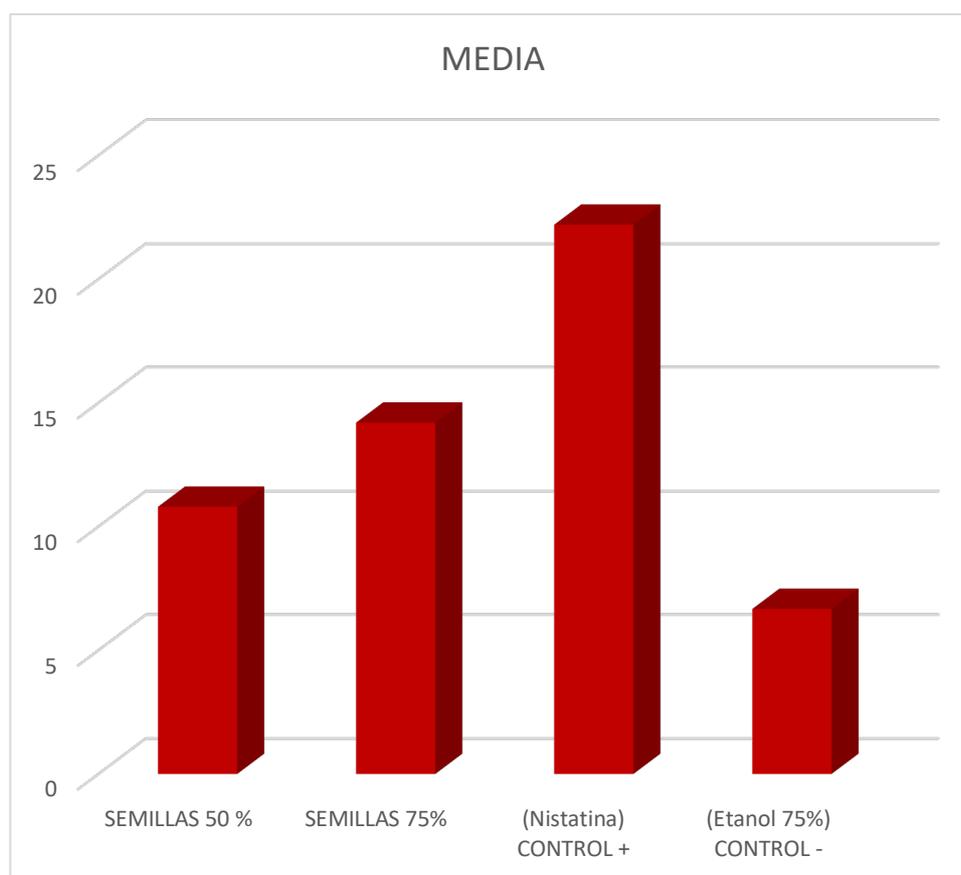
Comparar el efecto antifúngico, del extracto hidroetanólico de hojas de Carica papaya (Papaya) a concentraciones de 50% y 75% sobre *Candida albicans* ATCC 10231 en Trujillo 2018.



FUENTE: Datos proporcionados por el laboratorio de microbiología de UNT.

Gráficos N° 3

Comparar el efecto antifúngico, del extracto hidroetanólico de semillas de Carica papaya (Papaya) a concentraciones de 50% y 75% sobre Candida albicans ATCC 10231 en Trujillo 2018.



FUENTE: Datos proporcionados por el laboratorio de microbiología de UNT.

ANEXO 5

DATOS

Cuadro. Efecto antifúngico, del extracto hidroetanólico de semillas de Carica papaya (Papaya) a concentraciones de 50% y 75% sobre Candida albicans ATCC 10231 en Trujillo 2018.

Repeticiones	Hojas de Carica papaya		Semillas de Carica papaya		Controles	
	Concentración				C+	C-
	50%	75%	50%	75%		
1.	15	18	10	15	22	7
2.	15	18	11	15	22	7
3.	15	18	12	14	23	7
4.	15	20	11	14	23	6
5.	14	18	10	14	22	6
6.	15	18	12	14	22	6
7.	14	19	10	13	22	7
8.	15	18	11	14	23	7
9.	14	17	11	14	22	7
10.	15	17	11	14	20	6
11.	15	18	11	15	22	7
12.	15	18	10	15	22	7
13.	15	18	11	14	23	7
14.	15	18	10	14	23	7
15.	15	19	11	14	22	6
16.	15	18	11	14	22	7

ANEXO 6



REGLA VERNIER DIGITAL

Auto apagado

Fibra de carbono

150 mm de longitud

Milímetros y pulgadas

Alimentación: 1,5 Vcc (1 pila tipo "LR44", incluida)

Precisión: $\pm 0,1$ mm (0.01 in)

Rango: 0-153 mm (0-6 in)

Resolución: 0,1 mm (0.01 in)

Profundidad de mordaza: 49 mm (1.57 in)

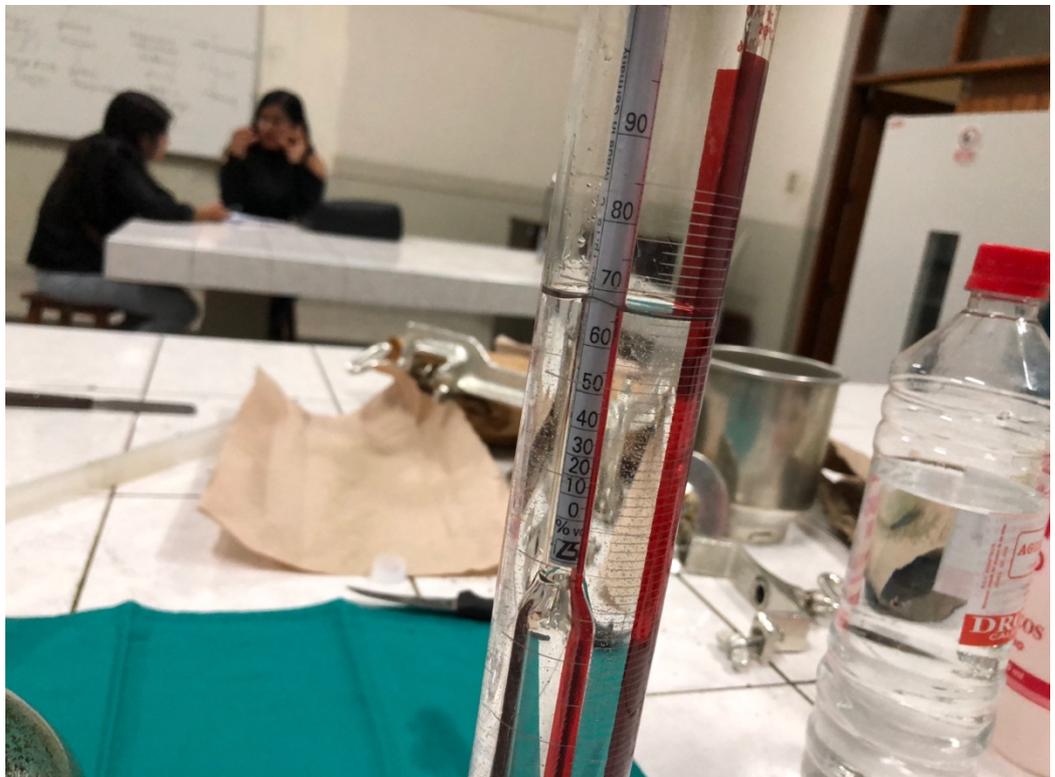
ANEXO 7



Hojas y semillas de Carica Papaya.



Hojas y semillas de Carica papaya pulverizadas.



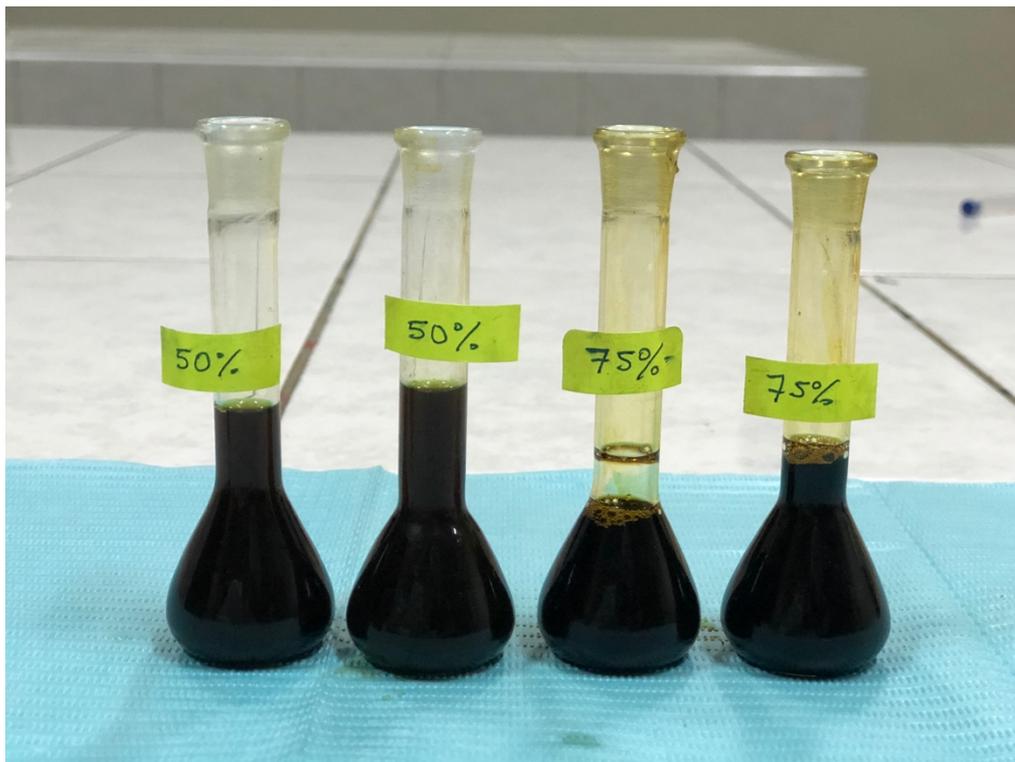
Medición de alcohol al 75%



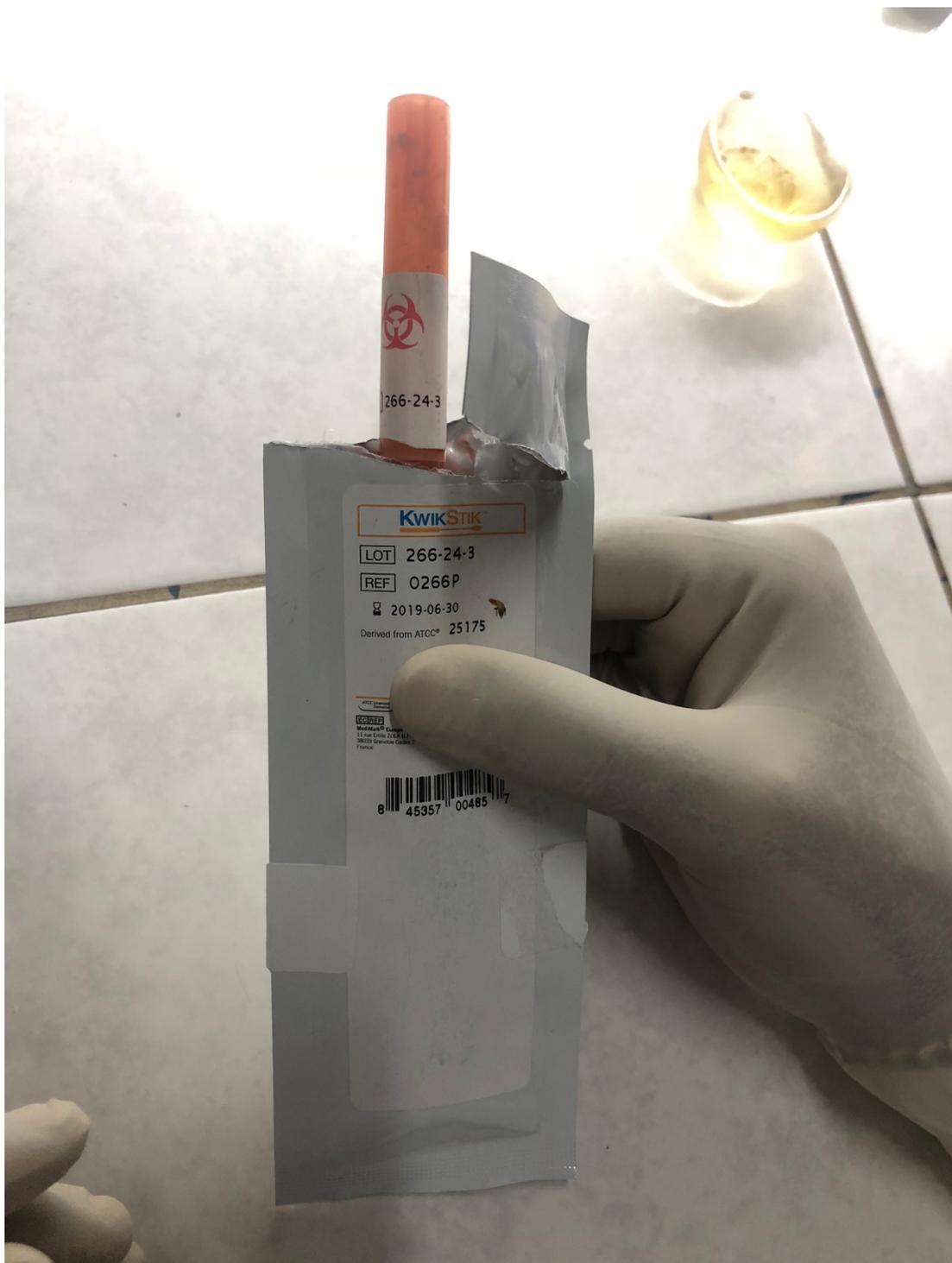
Técnica de reflujo



Filtrado al vacío.



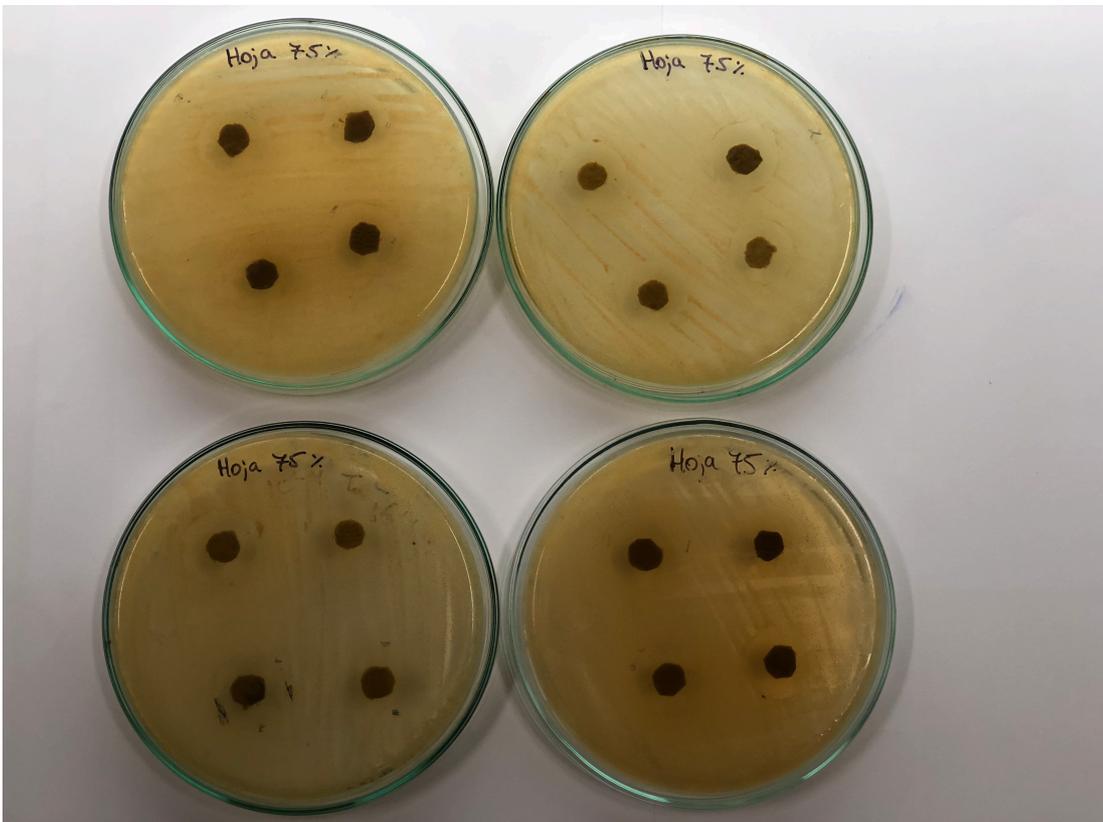
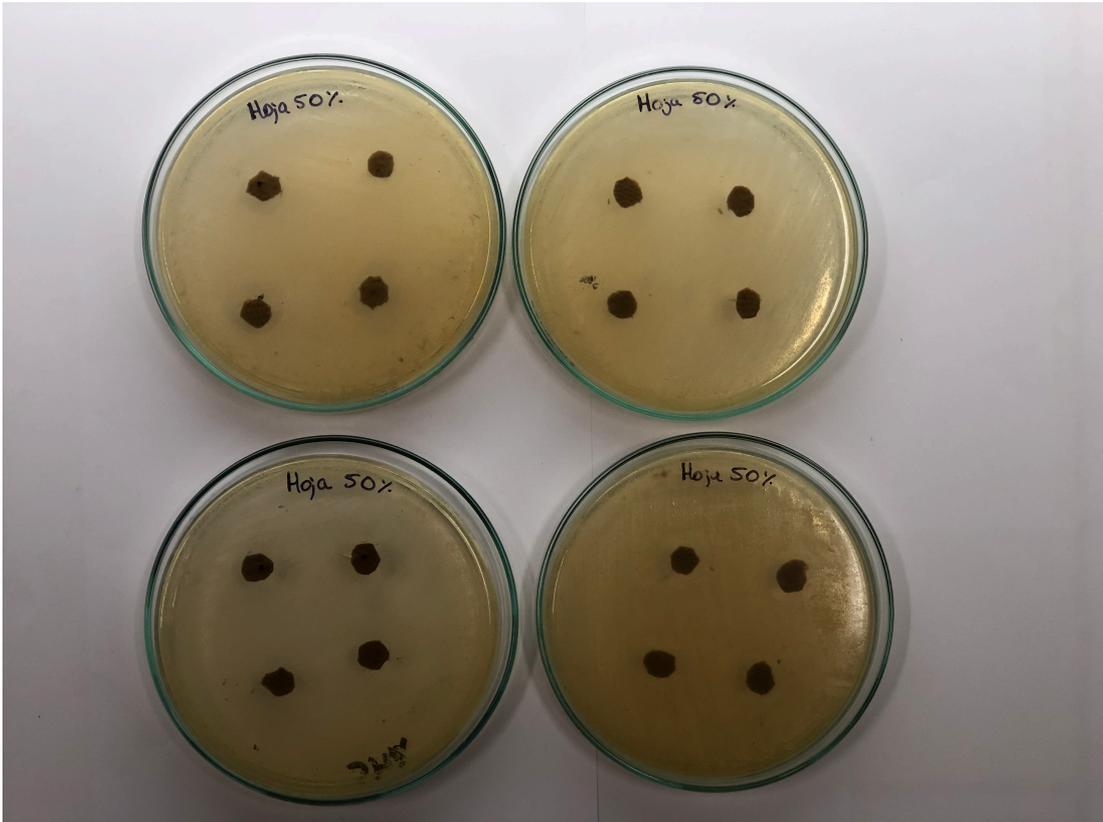
Insumos.

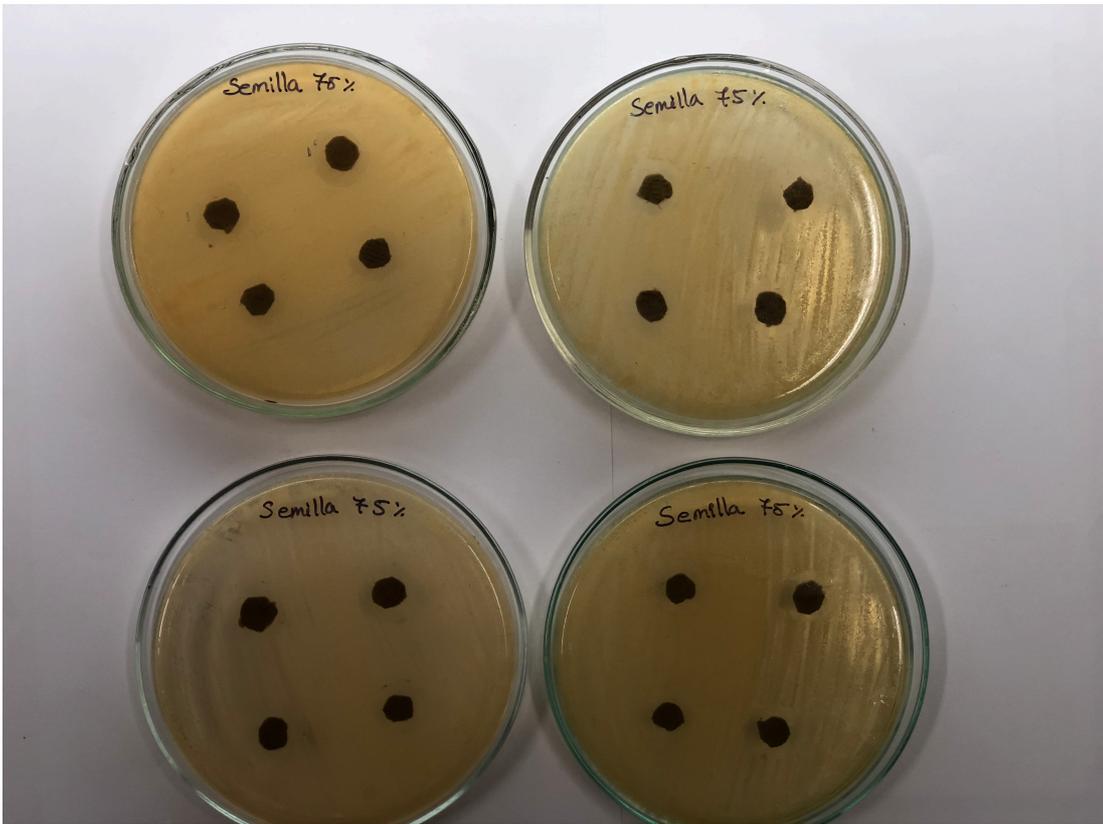
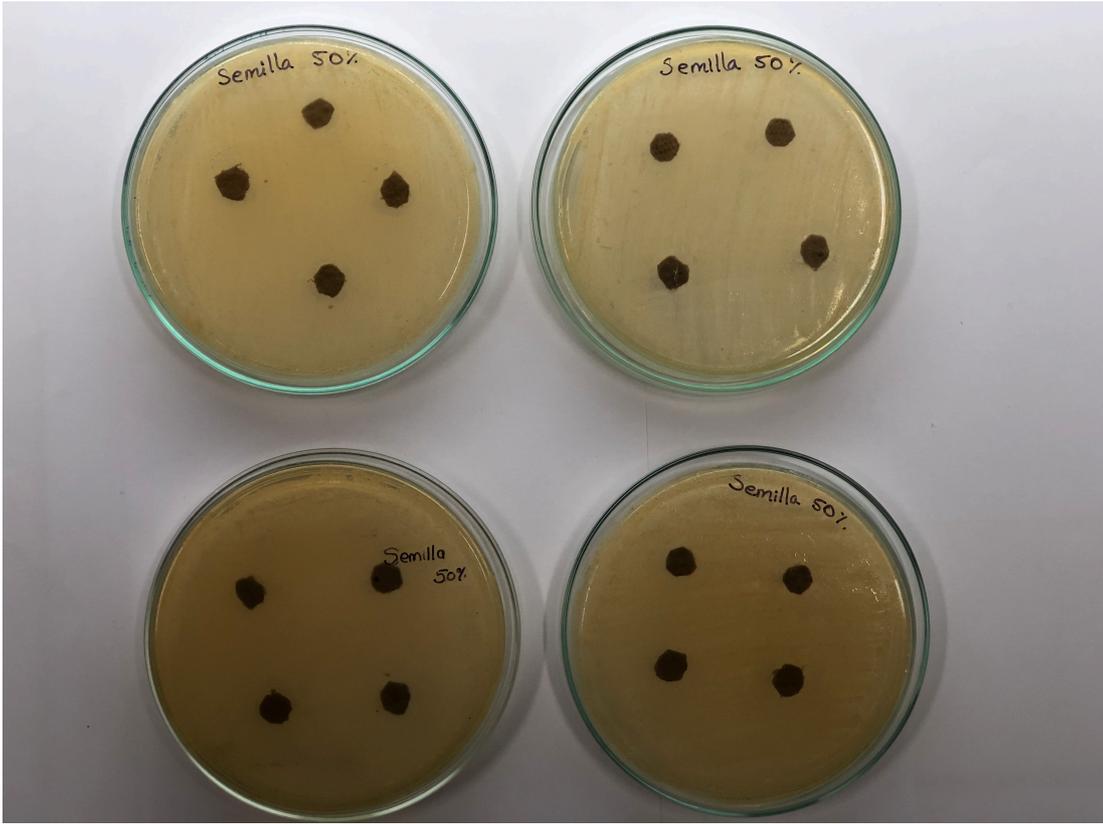


Cepa de Candida Albicans 10231.

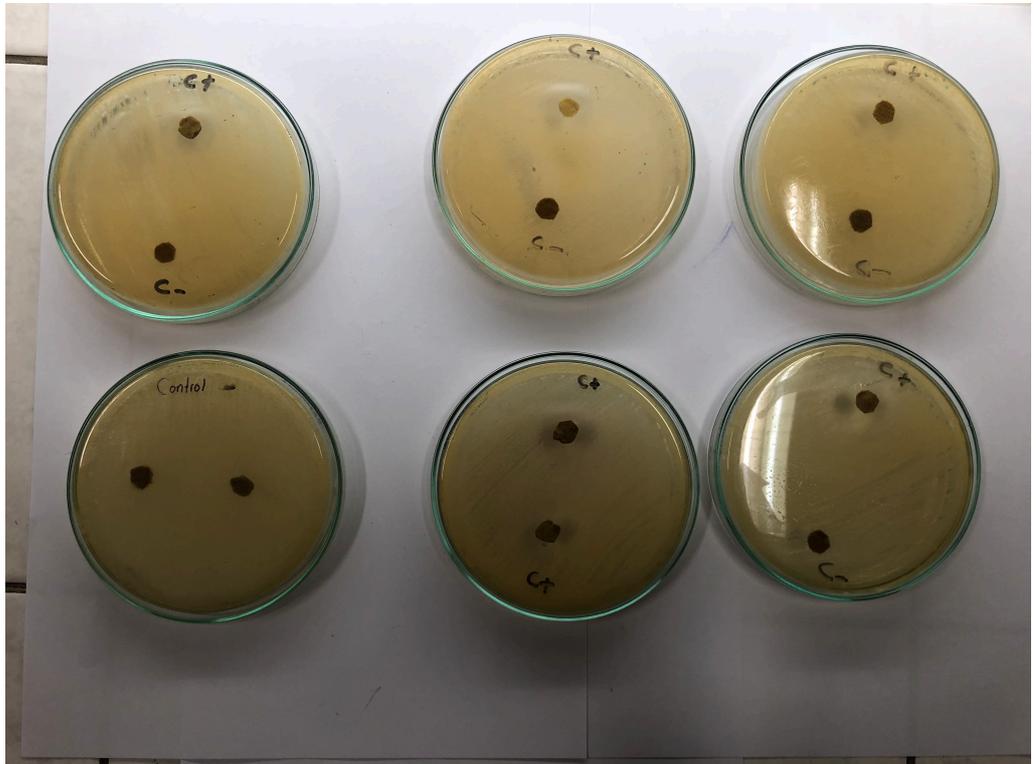


Activación de la Cepa de *Candida Albicans* 10231.





Unidades de muestra.



Unidades de nuestra control negativo y positivo