

EFFECTO ANTIBACTERIANO IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Matricaria chamomilla* (manzanilla) SOBRE *Staphylococcus aureus*^{1,2}

*ANTIBACTERIAL EFFECT ON VITRO OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF *Matricaria chamomilla* (chamomile) ON *Staphylococcus aureus**

RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, nivel explicativo, enfoque cuantitativo y corte transversal. Se realizó con el objetivo de demostrar el efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre *Staphylococcus aureus*. Se trabajó con 32 placas con cultivos de *Staphylococcus aureus* en 4 grupos: grupo patrón (dimetil sulfóxido al 0.2%), grupo estándar farmacológico (Ciprofloxacino 5µg/disco) y 2 grupos experimentales a concentraciones de 50% y 75% de flores de *M. chamomilla*. El volumen que se administró fue 20 µl de extracto etanólico. El efecto antibacteriano se evaluó mediante el método de Kirby Bauer. Las medidas de los halos de inhibición para el extracto etanólico al 50% fue de 20.59±0.92 mm y al 75% fue de 23.87±0.57 mm, hubo una variación con el grupo estándar farmacológico Ciprofloxacino siendo 26.01±0.54 mm, diferenciándose entre ellos significativamente según la prueba ANOVA (P<0.005). Según la prueba de T-Student al comparar el efecto antibacteriano se encontró en todas las comparaciones realizadas existieron diferencias estadísticamente significativas, tanto del control estándar Ciprofloxacino 5µg/disco con los extractos etanólicos de *M. chamomilla* al 50% y al 75% en todos los casos el fármaco mostró un efecto significativamente más alto de diámetro (sumamente sensible). Se concluye que el extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* si tiene efecto antibacteriano in vitro sobre *Staphylococcus aureus*.

Palabras claves: Efecto antibacteriano, extracto etanólico, halos de inhibición, *Matricaria chamomilla* y *Staphylococcus aureus*.

-
1. Ysamar Alexandra Castillo Ponce. Estudiante de pregrado de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica ULADECH Católica. ysamarcastillo@outlook.com
 2. Mgr. César Alfredo Leal Vera. Asesor y docente de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica ULADECH Católica. clealv@uladech.edu.pe

ABSTRACT

This research work was experimental, explanatory level, quantitative approach and cross section. It was performed with the objective of demonstrating the in vitro antibacterial effect of the ethanolic extract of *Matricaria chamomilla* (chamomile) on *Staphylococcus aureus*. The ethanolic extract was obtained by the percolation method, from the *M. chamomilla* flowers, concentrations of 50% and 75% of the extract were used. We worked with 32 plates with cultures of *Staphylococcus aureus* in 4 groups: standard group (dimethyl sulfoxide 0.2%), standard pharmacological group (Ciprofloxacin 5µg / disc) and 2 experimental groups at concentrations of 50% and 75% of flowers *M. chamomilla*. The volume administered was 20 µl of ethanolic extract. The antibacterial effect was evaluated by the Kirby Bauer method. The measures of the inhibition halos for the ethanolic extract at 50% was 20.59 ± 0.92 mm and at 75% it was 23.87 ± 0.57 mm, there was a variation with the standard pharmacological group Ciprofloxacin being 26.01 ± 0.54 mm, differing between them significantly According to the ANOVA test ($P < 0.005$). According to the T-Student test, when comparing the antibacterial effect it was found in all the comparisons made, there were statistically significant differences, both from the standard control Ciprofloxacin 5ug / disc with the ethanolic extracts of *M. chamomilla*. at 50% and 75% in all cases the drug showed a significantly higher diameter effect (highly sensitive). It is concluded that the ethanolic extract of *Matricaria chamomilla* does have an antibacterial effect in vitro on *Staphylococcus aureus*.

Key words: Antibacterial effect, ethanolic extract, inhibition halos, *Matricaria chamomilla* and *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

La gran mayoría de los procesos infecciosos microbianos encontrados en los tejidos blandos son debidos a los microorganismos que forman parte de la microbiota de la piel y mucosas, así como también del medio ambiente es una de las enfermedades de etiología bacteriana más comunes entre los seres humanos, y todavía es considerado como un problema de salud tanto en la comunidad a nivel hospitalario en muchas partes del mundo, debido a que afecta la calidad de vida y personalidad de los individuos afectados, pero esta situación ha ido mejorando con la elaboración de los antibióticos^(1,2).

El concepto actual contempla que varios microorganismos se incluyen en la patogénesis por ser causante de infecciones desde enfermedades gastrointestinales, infecciones de piel y tejidos blandos, también producen infecciones más invasivas como endocarditis, infecciones óseas y articulares, bacteriemia y síndrome de shock tóxico. Las infecciones gastrointestinales también se han informado ampliamente y se han asociado con brotes de intoxicación alimentaria^(2,3).

Staphylococcus aureus es una bacteria gram positiva, aerobia o anaerobia, facultativa, oportunista y patógeno adaptable por tener una gran capacidad de infectar, su diámetro es de 0.5 a 1.5 um, se agrupa con células únicas, en forma de pares, tétradas, cadenas cortas o formando racimos de uvas^(4,5).

La capacidad para desarrollar y adquirir rápidamente resistencia a los antibacterianos es una problemática mundial que amenaza a la salud pública, tanto de los países desarrollados como en sub desarrollo. Las bacterias gram positivas como *S. aureus* y *Enterococos* entre otros son resistentes a las penicilinas, esto se debe por la presencia del gen *mecA*, localizada en un elemento genético móvil llamado casete cromosomal estafilocócico (SCC*mecA*), codificando una proteína ligadora de penicilinas que posee poca afinidad, pero confiere su actividad transpeptidasa e infecciosa. Actualmente se han reportado en las cepas MRSA hospitalarias los tipos SCC*mecA* I, II, III, VII y también en las cepas MRSA-CA los tipos SCC*mecA* IV, V, VI, VII^(5,6).

La utilización de productos naturales, principalmente con fines terapéuticos, es una práctica antigua que viene transmitiéndose entre generaciones sucesivas. Al adquirir una de las alternativas para aliviar muchas enfermedades es la aplicación de plantas medicinales una de ellas *Matricaria chamomilla* o conocida comúnmente como

Manzanilla, que fue exportada al Perú por los conquistadores españoles y su distribución del cultivo es en las tres regiones del país⁽⁷⁾.

Químicamente consta en las flores la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, antocianidinas, aminoácidos, quinonas y azúcares reductores. La presencia de azúcares reductores probablemente deba a la degradación de compuestos más complejos, como glucósidos, entre ellos los principales son la actividad de quercetina, apigenina y luteolina (unos tipos de flavonoides) a destacar en *M. chamomilla* con efecto antibacteriano^(7,8).

Por lo siguiente se formuló el siguiente enunciado: ¿Presente efecto antibacteriano in vitro el extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre *Staphylococcus aureus*?

El objetivo general de esta investigación es demostrar el efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre *Staphylococcus aureus*. Los objetivos específicos son evaluar el efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) en concentraciones de 50% y 75% sobre *Staphylococcus aureus*. Comparar el efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) a concentraciones de 50% y 75% y ciprofloxacino sobre *Staphylococcus aureus*.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, de nivel explicativo, enfoque cuantitativo y corte transversal, los grupos de experimentación que se fueron divididos de la siguiente manera: Grupo blanco, conformado por 08 placas Petri, se sembró el inóculo de *Staphylococcus aureus* con un medio de cultivo Agar Müller-Hinton medicado. Se colocó 04 discos de Ciprofloxacino 5 µg, utilizando la técnica Kirby-Bauer. Se incubó por 24 horas a temperatura de 37°C, transcurrido 24 horas se realizó la lectura de los halos de inhibición.

Grupo estándar farmacológico, conformado por 08 placas Petri, se sembró el inóculo de *Staphylococcus aureus* con un medio de cultivo Agar Müller-Hinton medicado. Se colocó 04 discos de Ciprofloxacino 5 µg, utilizando la técnica Kirby-Bauer. Se incubó por 24 horas a temperatura de 37°C, transcurrido 24 horas se realizó la lectura de los halos de inhibición.

Grupo experimental I, conformado por 08 placas Petri, se sembró el inóculo de *Staphylococcus aureus* con un medio de cultivo Agar Müller-Hinton medicado. Se colocó 04 discos con 20 μ l de extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* al 50%. Utilizando la técnica de Kirby-Bauer. Se incubó por 24 horas a temperatura de 37°C, transcurrido 24 horas se realizó la lectura de los halos de inhibición.

Grupo experimental II, conformado por 08 placas Petri, se sembró el inóculo de *Staphylococcus aureus* con un medio de cultivo Agar Müller-Hinton medicado. Se colocó 04 discos con 20 μ l de extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* al 75%. Utilizando la técnica de Kirby-Bauer. Se incubó por 24 horas a temperatura de 37°C, transcurrido 24 horas se realizó la lectura de los halos de inhibición.

Preparación del extracto etanólico: Se pesaron 539 g de droga seca y triturada de *M. chamomilla*, siendo esto posteriormente humectado con 5 mL de DMSO al 0.2%. Se colocó la droga humectada en el equipo de percolación con cantidad suficiente de DMSO al 0,2% dejándose macerar por un periodo de 48 horas. Transcurrido el tiempo, se abrió la llave inferior permitiendo salir el solvente a la velocidad de 15 gotas por minuto, restituyendo con solvente el volumen de salida por la parte superior del lixiviador. Se recogió unos 539 mL de extracto fluido al 75% (404.25 mL), guardándose en frasco ámbar. Posteriormente se percoló hasta que el ensayo de tricloruro férrico realizado a unas alícuotas del percolado resulte negativo. La segunda fracción hasta un volumen menos o igual al 25% (134.75 mL) y reunido con la primera fracción separada completaron los 539 mL, un volumen del extracto se llevó a sequedad para determinar los mg del extracto seco/mL de extracto^(9,10).

Concentración del extracto: Se tomaron 539 mL de extracto fluido en una luna de reloj, la cual fue pesado previamente vacía, luego se colocó en baño maría con el fin de eliminar la fase líquida para obtener una fase sólida. Después de obtener la luna de reloj con el extracto blando, se pesó y para calcular la concentración del extracto, se restó el peso inicial (de luna de reloj vacía) y la luna con el extracto blando. Mediante esta técnica se obtuvo un extracto blando de 47 gramos de *M. chamomilla*. Este extracto blando se diluyó con 5 ml de DMSO al 0.2% (dimetil sulfóxido al 0.2%). A partir de la concentración inicial obtenida se realizó las diferentes concentraciones previstas para el estudio de 50% (1.2 g/mL) y 75% (1.8 g/mL)⁽¹⁰⁾.

La información obtenida fue procesada y analizada mediante la utilización del programa Excel 2013 los cuales fueron procesados a través del paquete estadístico IBM-SPSS- versión 22.0 Microsoft Excel. Se realizó el análisis de varianza ANOVA para comparación de grupo (grado de confianza 95% - $\alpha \leq 0.5$) y la prueba de T-Student para comparar los grupos estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Tabla 01: Evaluación del efecto in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre *Staphylococcus aureus*.

| GRUPOS | Halos De Inhibición (en mm.) | Significancia P |
|---|---------------------------------|--------------------|
| | X ± DS | |
| Blanco (DMSO al 0.2%) | 6.0±0.0 | |
| Control (Ciprofloxacino 5 ug/disco) | 26.01 ± 0.54 | 0.000* |
| E.E <i>Matricaria chamomilla</i> al 50% | 20.59 ± 0.92 | |
| E.E <i>Matricaria chamomilla</i> al 75% | 23.87 ± 0.57 | |

*ANOVA (P< 0.05)

Tabla 02: Comparación del efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre *Staphylococcus aureus*.

| Grupos | Tamaño de los halos de inhibición en mm. de los 2 grupos comparados | | Significancia (Valor P) |
|---|--|--------------|----------------------------|
| | X ± DS | | |
| Control (Ciprofloxacino 5 ug/disco) vs E.E <i>M. chamomilla</i> al 50% | 26.01 ± 0.54 | 20.59 ± 0.92 | 0.000* |
| Control (Ciprofloxacino 5 ug/disco) vs E.E <i>M. chamomilla</i> al 75% | 26.01 ± 0.54 | 23.87 ± 0.57 | 0.000* |
| E.E <i>M. chamomilla</i> al 50% vs E.E <i>M. chamomilla</i> al 75% | 20.59 ± 0.92 | 23.87 ± 0.57 | 0.000* |

Prueba T - Student para comparación de medias (*p<0.05)

DISCUSIÓN

En la tabla 01 se reportan el promedio y la desviación estándar de cada grupo evaluado, también se muestra la significancia entre grupos, para esto se ha utilizado la prueba estadística ANOVA, el valor P fue de 0.000 (es decir menor a 0.05), este resultado permite demostrar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los halos de inhibición de los grupos con el extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* al 50% y 75%, además del grupo control farmacológico con ciprofloxacino 5ug/disco, esto confirma la hipótesis alternativa de esta investigación.

Según lo reportado por Kasemi et al (Irán, 2015) que analizó la composición química y actividad antimicrobiana del aceite esencial de *Matricaria recutita* informa que el componente principal del aceite fue el óxido de α -bisabolol, con una concentración relativa del 38% seguido de canfeno (9.11%), sabineno (4.87%), limoneno (6%), 1,8-cineol (7.12%), alcanfor (6.54%) y α -pineno (6%), la actividad antimicrobiana de *M. chamomilla* aparentemente está relacionada con sus componentes α - pineno, canfeno, sabineno, 1,8-cineol, óxido de bisabolol y α - bisabolol siendo la elevada concentración de éste última molécula la más asociada al efecto antimicrobiano⁽¹¹⁾.

Kamatou et al (Sudáfrica, 2015) en su estudio sobre la aplicación y propiedades farmacológicas de aceites ricos en α -bisabolol y bisabolol surgió que los compuestos sesquiterpenoides pueden actuar al interrumpir la función de barrera normal de la membrana celular bacteriana, permitiendo la penetración en la célula de solutos exógenos como los antibióticos. Encontraron que este efecto era más pronunciado para las bacterias Gram-positivas, probablemente debidas a la falta de barreras de permeabilidad adicionales, como la membrana externa que poseen las bacterias Gram-negativas. Una posible semejanza estructural de sesquiterpenos a lípidos de membrana (por ejemplo, moléculas lineales con carácter lipofílico interno y un terminal más polar) también puede explicar la efectividad de los sesquiterpenos como potenciadores de la permeabilidad de la membrana⁽¹²⁾.

Munir et al (Pakistán, 2015) en su estudio sobre la actividad antibacteriana de *M.chamomilla* presenta halos de inhibición de 15.6 mm de diametro con extractos etanólicos de *Matricaria chamomilla* a una concentración de 200 ug/ml, en el caso de nuestra investigación la concentración de los discos al 50% es equivalente a 500 ug/ml

obtuvo una zona de inhibición de 20.59 ± 0.92 mm de diámetro y al 75% equivalente a 750ug/ml un halo de 23.87 ± 0.57 mm. de diámetro, esto sugiere que a mayor concentración mayor actividad antibacteriana (efecto dependiente de la dosis)⁽¹³⁾.

En el grupo blanco donde se utilizó solamente el solvente (Dimetil sulfóxido al 0.2%-DMSO al 0.2%) se observa que no hubo inhibición del crecimiento bacteriano, por esto la medida de los halos es de 6 mm (correspondiendo al diámetro del disco) este grupo sirvió como control de calidad microbiológico del agar, de los materiales y del solvente de dilución. Se utilizó DMSO al 0.2% debido a que esta pequeña molécula anfipática, es un tensoactivo que permite diluir el extracto ya que el material vegetal presenta una alta cantidad de metabolitos de carácter lipídico⁽¹⁴⁾.

Respecto al grupo control farmacológico (Ciprofloxacino 5ug/disco) los diámetros en la zona de inhibición fueron en promedio de 26.01 ± 0.54 mm, este valor se encuentra dentro de lo esperado según el reporte del Instituto Nacional de Salud que señala un valor mayor de 21 mm sobre *S. aureus*⁽¹⁵⁾.

En la tabla 02 se comparan los promedios y la respectiva significancia por cada grupo utilizando la prueba estadística T - Student se encontró una significancia $P < 0.05$ para todos los grupos, es decir en todas las comparaciones realizadas existieron diferencias estadísticamente significativas, tanto del control Ciprofloxacino 5 ug/disco con los extractos etanólicos de *Matricaria chamomilla* al 50% y al 75% en todos los casos el fármaco mostró un efecto significativamente más alto, esto podría deberse a que el fármaco solo posee una molécula (ciprofloxacino) en los sensidiscos mientras que los extractos son una mezcla de diversas moléculas, diferente volatilidad, lo que hace que la varíe la respuesta sobre *S.aureus*.

Cabe resaltar también que la variación estacional y la altitud podrían ser responsables de la variabilidad en la cantidad de metabolitos secundarios de la planta *Matricaria chamomilla*. El mayor efecto antibacteriano del extracto etanólico de *M. chamomilla* al 75% sobre al 50% se debe a la mayor cantidad terpenoides con actividad antimicrobiana esto concuerda con lo reportado por Stanojevic et al (Bosnia, 2016) que demostraron la presencia de 52 componentes, en onde el contenido más alto fue de β -farneseno (29.8%), α -farneseno (9.3%), α -bisabolol y su óxido (15.7%), chamazuleno (6.4%), germacreno D (6,2%) y espiroéter (5,6%) y en la evaluación de su actividad antibacteriana mostró halos de inhibición de hasta 40mm⁽¹⁶⁾.

En el presente estudio no se utilizó aceite esencial, debido al bajo rendimiento en la obtención del mismo, mientras que la preparación de extractos etanólicos han mostrado tener actividad antibacteriana, sólo que la cantidad de material vegetal necesario para obtenerlo es muy inferior que en el caso de aceite esencial. El uso de extractos alcohólicos como lo muestra Navarro et al (México, 2015) presenta actividad antibacteriana en el caso de *S. aureus* la concentración mínima inhibitoria fue de 2 ug/ml⁽¹⁷⁾.

El extracto etanólico de las flores de *Matricaria chamomilla* posee importantes propiedades antimicrobianas que no atribuyen a un mecanismo específico, sin embargo existe algunos sitios de acción en la célula, debido a la presencia de derivados de terpenos: como matricina, camazuleno, a-bisabolol, donde pueden presentarse efectos como disrupción de la membrana celular bacteriana, mediante tres posibles vías: aumento de su permeabilidad a pequeños iones, afectando la estabilidad estructural y desestabilizando el empaquetamiento de la bicapa lipídica, produciendo de esta forma la muerte de la bacteria⁽¹⁸⁾.

Estudios realizados han demostrado que los componentes fitoquímicos de la *Matricaria chamomilla* como son los flavonoides (quercetina, apigenina y luteolina) que suprimen el crecimiento de microorganismos al inhibir la función de la membrana citoplasmática y el metabolismo de los ácidos nucleicos, alterando así su permeabilidad y lo que resulta la destrucción de la membrana celular al disolver las proteínas celulares⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

- Se demostró el efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre *Staphylococcus aureus*
- El extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) en concentraicones de 50% y 75% mostraron efecto antibacteriano in vitro sobre *Staphylococcus aureus*.
- Al comparar el extracto etanólico de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) a concentraciones de 50% y 75%, se determinó que a mayor concentración mayor efecto antibacteriano.
- El control ciprofloxacino mostró tener mayor efecto antibacteriano comparado con los extractos etanólicos de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) al 50% y 75%.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Socorro G et al. Microbiología general de Staphylococcus aureus: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación.[Internet] México: Rev Biomed, 2015. [citado 14 Abril 2020],25 (3):129-143.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2014/bio143d.pdf>
2. Gil M. Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. [Internet] Chile: Revi Chil Infect, 2015. [citado 14 Abril 2020], 17(2): 145-152.Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v17n2/art10.pdf>
3. Velasco R et al. La importancia clínica actual de Staphylococcus aureus en el ambiente intrahospitalario.[Internet] México: Educ quím,2015. [citado 14 Abril 2020],24(1):8-12.Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v24n1/v24n1a2.pdf>
4. Ramírez J. Las nanopartículas de plata inhiben el desarrollo de Staphylococcus aureus.[Internet]México: Diálogos en la Sociedad del Conocimiento, 2015.[citado 15 Abril 2020],3(7):133-142.Disponible en:https://www.researchgate.net/publication/281453224_Silver_nanoparticles_for_the_inhibition_of_Staphylococcus_aureus_Las_nanoparticulas_de_plata_inhiben_el_desarrollo_de_Staphylococcus_aureus
5. García R et al. Mecanismo de acción antimicrobiana de timol y carvacrol sobre microorganismos de interés en alimentos.[Internet]México:Departamento de Ingeniería Química y Alimentos,2018.[citado 18 Abril 2020],2(2):41-51.Disponible en: [https://www.udlap.mx/WP/tsia/files/No2-Vol-2/TSIA-2\(2\)Garc%C3%ADa-Garcia-et-al-2018a.pdf](https://www.udlap.mx/WP/tsia/files/No2-Vol-2/TSIA-2(2)Garc%C3%ADa-Garcia-et-al-2018a.pdf)
6. Nascimento P.Estudo da actividade antibacteriana da Carvona e seus derivados. [Tesis]Portugal: Universidade da Beira Interior,2015. [citado 18 Abril 2020],10-12.Disponible en: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/6179/1/3778_7477.pdf

7. Piri E et al. Chemo-Diversity and Antiradical Potential of Twelve *Matricaria chamomilla* L. Proof of Ecological Effects. [Internet] Irán: *Molecules*, 2019. [citado 19 Abril 2020], 24:914. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479860/pdf/molecules-24-01315.pdf>
8. Dini de Franco et al. Enzyme –assisted modification of flavonoids from *Matricaria chamomilla*: antioxidant activity and inhibitory on digestive enzymes. [Internet] Brasil: *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2020. [citado 19 Abril 2020], 35(1):42-49. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830229/pdf/IENZ_35_1681989.pdf
9. Miranda M. Métodos de análisis de drogas y extractos. [Internet] Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos-Universidad Habana de Cuba, 2019. [citado 29 Abril 2020], 24(2): Disponible en: <http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/index>
10. Kuklinski C. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. 1ª ed. [Internet] España: Omega, 2015. [citado 30 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-farmacognosia-estudio-de-las-drogas-y-sustancias-medicamentosas-de-origen-natural/9788428211918/703017>
11. Kazemi M. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Matricaria recutita*. [Internet] Irán: *International Journal of Food Properties*, 2015. [citado 20 Abril 2020], 18(8):10-14. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/ref/10.1080/10942912.2014.939660?scroll=top>
12. Kamatou G et al. A review of the application and pharmacological properties of α -bisabolol and α -bisabolol-rich oil. [Internet] Sudafrica: *Journal of the American oil chemists society*, 2015. [citado 20 Abril 2020], 87:1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11746-009-1483-3>

13. Munir N et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial potential of two endangered plant species *Matricaria chamomilla*. [Internet] Pakistan: Afr Tradit Compl Altern Med, 2015. [citado 20 Abril 2020], 11(5):111-117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202527/pdf/AJT1105-0111.pdf>
14. De Ménorval M et al. Effects of dimethyl sulfoxide in cholesterol-containing lipid membranes: a comparative study of experiments in silico and with cells. [Internet] Francia: Plos One, 2015. [citado 4 Mayo 2020], 7(7):4-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404987/>
15. Sacaquispe R et al. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de Disco Difusión. [Internet] Perú: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2015. [citado 6 Mayo 2020] Disponible en: https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/manua_1_sensibilidad.pdf
16. Stanojevic P et al. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of chamomile flowers essential oil (*Matricaria chamomilla* L.). [Internet] Bosnia: Journal of essential oil bearing plants, 2016. [citado 6 Mayo 2020], 19(8):10-16. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2016.1224689>
17. Navarro B et al. Actividad antibacteriana de los extractos de *Matricaria chamomilla*. [Internet] México: Planta Med, 2015. [citado 20 Abril 2020], 81(29):18-20. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1565653>
18. Nader A et al. Eco-friendly wood-biofungicidal and antibacterial activities of various *Coccoloba unifera* L. Leaf extracts: HPLC analysis of phenolic and flavonoid compounds. [Internet] Egipto: BioResources, 2020. [citado 28 Abril 2020] Disponible en: https://ojs.cnr.ncsu.edu/index.php/BioRes/article/view/BioRes_15_2_4165_Ashmawy_Biofungicidal_Leaf_Extracts/7665
19. Ferraz C et al. Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, preclinical and clinical data. [Internet] Brasil: Molecules, 2020. [citado 29 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037709/>