

UNEMI

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

REPÚBLICA DEL ECUADOR

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

INFORME DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGIA

TEMA:

Actividad Antibacteriana del Extracto del alga verde (*Ulva lactuca* Linnaeus 1753): Una Prometedora Fuente de Compuestos Bioactivos

Autor:

Eduardo Xavier Pico Lozano

Director:

Ing. María Fernanda Garces Moncayo, MSc.

Milagro, 2024

Derechos de autor

Sr. Dr.

Fabricio Guevara Viejó

Rector de la Universidad Estatal de Milagro

Presente.

Yo, **EDUARDO XAVIER PICO LOZANO** en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de este informe de investigación, mediante el presente documento, libre y voluntariamente cedo los derechos de Autor de este proyecto de desarrollo, que fue realizada como requisito previo para la obtención de mi Grado, de Magister en Biotecnología, como aporte a la Línea de Investigación **PROMOCIÓN DEL DESARROLLO ECONÓMICO: ECONOMÍA VERDE** de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de este Proyecto de Investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, **marzo, 2024**



Firmado electrónicamente por:
**EDUARDO XAVIER PICO
LOZANO**

PICO LOZANO EDUARDO XAVIER

1306275536

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Yo, **María Fernanda Garces Moncayo**, en mi calidad de directora del trabajo de titulación, elaborado por **Eduardo Xavier Pico Lozano**, cuyo tema es “**Actividad Antibacteriana del Extracto del alga verde (*Ulva lactuca* Linnaeus, 1753): Una Prometedora Fuente de Compuestos Bioactivos**”, que aporta a la Línea de Investigación **PROMOCIÓN DEL DESARROLLO ECONÓMICO: ECONOMÍA VERDE**, previo a la obtención del Grado Magister en Biotecnología. Trabajo de titulación que consiste en una propuesta innovadora que contiene, como mínimo, una investigación exploratoria y diagnóstica, base conceptual, conclusiones y fuentes de consulta, considero que el mismo reúne los requisitos y méritos necesarios para ser sometido a la evaluación por parte del tribunal calificador que se designe, por lo que lo APRUEBO, a fin de que el trabajo sea habilitado para continuar con el proceso de titulación de la alternativa de Informe de Investigación de la Universidad Estatal de Milagro.

Milagro, **marzo, 2024**



María Fernanda Garces Moncayo

[1803571577]

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
DIRECCIÓN DE POSGRADO
CERTIFICACIÓN DE LA DEFENSA

El TRIBUNAL CALIFICADOR previo a la obtención del título de **MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA**, presentado por **BIOL. PICO LOZANO EDUARDO XAVIER**, otorga al presente proyecto de investigación denominado "ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DEL EXTRACTO DEL ALGA VERDE (ULVA LACTUCA LINNAEUS, 1753): UNA PROMETEDORA FUENTE DE COMPUESTOS BIOACTIVOS", las siguientes calificaciones:

TRABAJO ESCRITO	54.67
SUSTENTACIÓN	36.33
PROMEDIO	91.00
EQUIVALENTE	Muy Bueno



YESSENIA BEATRIZ
SARANGO ORTEGA

Munabmm SARANGO ORTEGA YESSENIA BEATRIZ
PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL



MANUEL ALEJANDRO
FIALLOS CARDENAS

Mgtr. FIALLOS CARDENAS MANUEL ALEJANDRO
VOCAL



JAVIER ALEXANDER
ALCAZAR ESPINOZA

Mia ALCAZAR ESPINOZA JAVIER ALEXANDER
SECRETARIO/A DEL TRIBUNAL

Dedicatoria

A mi amada esposa María Elizabeth:

Eres la luz de mis ojos y mi compañera incondicional. Sin tu amor, apoyo y paciencia nada de esto hubiera sido posible.

A mi querida madre:

Gracias por darme la vida, creer en mí y apoyarme siempre. Tus consejos, valores y ejemplo son mi inspiración. Todo lo que soy te lo debo a ti.

A mis hijos Andrés y Daniel:

Verlos crecer y convertirse en personas de bien es mi mayor orgullo y felicidad. Que este logro les inspire a perseguir sus sueños y a no rendirse ante los obstáculos.

Los quiero con todo mi corazón y les agradezco por ser mi motor y motivo para superarme cada día.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que me dieron su apoyo, orientación y dedicación a lo largo de este proceso. Ha sido un viaje enriquecedor y significativo, y no podría haber llegado tan lejos sin la colaboración y el aliento de cada uno de ustedes.

En particular, deseo extender mi gratitud a la Magister María Fernanda Garcés Moncayo, mi tutora, por su guía experta, paciencia y compromiso. Su dedicación a mi desarrollo académico ha sido invaluable, y estoy profundamente agradecido por el tiempo y esfuerzo que ha invertido en mi crecimiento personal y profesional.

Aprecio enormemente la oportunidad de aprender y crecer bajo su tutela, y espero seguir aplicando los conocimientos adquiridos en este camino. Gracias por ser una fuente constante de inspiración y por contribuir de manera significativa a mi educación.

Con gratitud,

Eduardo Xavier Pico Lozano

Resumen

Introducción: Este estudio analiza las publicaciones sobre la macroalga *Ulva lactuca* para explorar su potencial como fuente de compuestos bioactivos con aplicaciones en salud. **Metodología:** Se realizaron búsquedas en bases de datos indexadas utilizando los términos "*Ulva lactuca*", "antibacterial" y filtros relevantes. Se analizaron los estudios seleccionados para extraer datos sobre los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* y su actividad antibacteriana. **Resultados:** Se identificaron 59 publicaciones relevantes. *Ulva lactuca* contiene diversos compuestos bioactivos, como polisacáridos, compuestos fenólicos, ácidos grasos y pigmentos, que exhiben actividades biológicas como propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas e inmunomoduladores. **Discusión:** Los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* muestran potencial para aplicaciones en salud, como el desarrollo de agentes terapéuticos y nutracéuticos. **Conclusión:** *Ulva lactuca* representa una fuente prometedora de compuestos bioactivos con posibles beneficios para la salud, destacando su potencial para el desarrollo de productos farmacéuticos, nutracéuticos y alimentos funcionales.

Palabras clave: *Ulva lactuca*, Compuestos bioactivos, Extracción, Salud, Sostenibilidad

Abstract

Introduction: This study analyzes the publications on the macroalgae *Ulva lactuca* to explore its potential as a source of bioactive compounds with applications in health. **Methodology:** Searches were conducted in indexed databases using the terms "*Ulva lactuca*", "antibacterial" and relevant filters. The selected studies were analyzed to extract data on the bioactive compounds of *Ulva lactuca* and their antibacterial activity. **Results:** 59 relevant publications were identified. *Ulva lactuca* contains diverse bioactive compounds, such as polysaccharides, phenolic compounds, fatty acids, and pigments, which exhibit biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, and immunomodulatory properties. **Discussion:** The bioactive compounds of *Ulva lactuca* show potential for health applications, such as the development of therapeutic agents and nutraceuticals. **Conclusion:** *Ulva lactuca* represents a promising source of bioactive compounds with potential health benefits, highlighting its potential for the development of pharmaceutical products, nutraceuticals, and functional foods.

Key words: *Ulva lactuca*, Bioactive compounds, Extraction, Health, Sustainability

Lista de Figuras

Figura 1. Resistencia a los antimicrobianos (O'Neill, 2016).....	9
Figura 2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana. Fuente: (Moreno et al., 2003).....	14
Figura 3. Fotografía del alga verde <i>Ulva lactuca</i>	18
Figura 4. Distribución mundial del alga verde <i>Ulva lactuca</i>	20
Figura 5. Ejemplo del Diagrama tipo PRISMA 2020 - (Page et al., 2021).....	29
Figura 6. Diagrama de flujo Prisma 2020 con resultados	38

Tabla de contenido

Derechos de autor	ii
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	iii
Aprobación del tribunal calificador.....	iv
Dedicatoria	v
Agradecimientos.....	vi
Resumen.....	vii
Abstract.....	viii
Introducción	1
CAPÍTULO I: El problema de la investigación	4
1.1 Planteamiento del problema	4
1.2 Delimitación del problema	4
1.3 Formulación del problema.....	5
1.4 Preguntas de investigación	6
1.5 Determinación del tema.....	6
1.6 Objetivo general	7
1.7 Objetivos específicos.....	7
1.8 Hipótesis.....	8
1.9 Declaración de las variables (operacionalización).....	8
1.10 Justificación	9
1.11 Alcance y limitaciones	10
CAPÍTULO II: Marco teórico referencial.....	12
2.1 Antecedentes.....	12
2.2 Contenido teórico que fundamenta la investigación.....	13
2.2.1 Resistencia bacteriana.....	13
2.2.2. Metabolitos secundarios marinos como nuevos agentes antimicrobianos	16
2.2.3. Género ulva y la especie ulva lactuca.....	18
2.2.4. Evaluación de actividad antibacteriana.....	22
2.2.5. Estudios previos de actividad biológica de <i>U. lactuca</i>	25

CAPÍTULO III: Diseño metodológico	26
3.1 Tipo y diseño de investigación	26
3.2. La población y la muestra.....	27
3.2.4 Tamaño de muestra.....	27
3.2.4.1 Criterios de elegibilidad.....	27
3.2.4.2 Búsqueda sistemática.....	28
3.2.4.3 Análisis	28
3.2.4.4 Síntesis.....	29
3.3 Los métodos y las técnicas	30
3.4 Procesamiento estadístico de la información.....	30
CAPÍTULO IV: Análisis e interpretación de resultados	32
4.1 Análisis de los resultados	32
4.2 Interpretación de los resultados	38
CAPÍTULO V: Conclusiones y Recomendaciones.....	50
5.1 Conclusiones.....	50
5.2 Recomendaciones	51
Bibliografía.....	52

Introducción

El advenimiento de los antibióticos en el siglo XX representó uno de los avances médicos más importantes de la historia, permitiendo tratar y curar infecciones bacterianas que previamente resultaban letales. Penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos y quinolonas son algunos ejemplos de las distintas clases de antibióticos desarrollados en las décadas siguientes, los cuales salvaron innumerables vidas humanas y animales (Aminov, 2010). Sin embargo, el uso excesivo e indiscriminado de estos fármacos tanto en medicina humana como veterinaria generó una presión selectiva que condujo al surgimiento y diseminación de cepas bacterianas resistentes (Ventola, 2015).

La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias sufren cambios genéticos que les permiten neutralizar la acción de estos medicamentos. Los mecanismos involucrados incluyen la modificación de los sitios blanco, la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana, la expulsión activa del antibiótico mediante bombas de eflujo y la producción de enzimas inactivantes, entre otros (Blair et al., 2015). Como resultado, los antibióticos convencionales pierden eficacia para eliminar infecciones que previamente eran sensibles, obligando al uso de fármacos de segunda y tercera línea más costosos y con mayor toxicidad.

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública a nivel global. Se estima que actualmente provoca alrededor de 700,000 muertes al año en todo el mundo, cifra que podría incrementarse a 10 millones anuales para el 2050 si no se implementan medidas eficaces de control (O'Neill, 2014). Además, genera pérdidas económicas por billones de dólares debido a la prolongación de estancias hospitalarias y el mayor costo de los tratamientos alternativos (Smith & Coast, 2013). A nivel clínico, la resistencia compromete la prevención y el manejo de infecciones comunes como neumonía, tuberculosis, gonorrea, infecciones de piel y tejidos blandos, entre muchas otras (WHO, 2023).

Ante este escenario, la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes antibacterianos se ha intensificado en las últimas décadas (Genilloud, 2017). Si bien la industria farmacéutica invierte en la modificación de antibióticos existentes y la síntesis de nuevas moléculas, los productos naturales representan una fuente inagotable de compuestos bioactivos con potencial farmacológico. Dentro de éstos, las plantas medicinales han sido la base de la terapéutica desde épocas ancestrales y aún siguen contribuyendo al descubrimiento de nuevos fármacos en la actualidad (Gurib-Fakim, 2006).

Del mismo modo, los microorganismos constituyen una prolífica fuente de antimicrobianos, siendo el origen de la mayoría de los antibióticos conocidos como la penicilina, eritromicina y tetraciclina (Demain & Sanchez, 2009). Más recientemente, el medio marino ha cobrado importancia como reservorio de moléculas bioactivas con aplicaciones terapéuticas. Los ambientes acuáticos albergan una amplia biodiversidad de organismos que han desarrollado metabolitos secundarios complejos y novedosos como mecanismos de defensa, supervivencia y comunicación interespecies (Blunt et al., 2021).

Dentro de éstos, las algas marinas constituyen un grupo sumamente diverso con más de 10,000 especies y una gran capacidad para producir compuestos bioactivos (Kousalya et al., 2015). Las condiciones extremas en su hábitat como salinidad, temperatura, nutrientes, radiación UV e interacciones interespecies han impulsado la síntesis de metabolitos secundarios con funciones ecológicas que potencialmente pueden explotarse con fines terapéuticos (García-Vaquero & Hayes, 2016).

Las algas marinas se clasifican en tres grandes grupos: Chlorophyta (algas verdes), Rhodophyta (algas rojas) y Phaeophyceae (algas pardas), con diversas especies de importancia comercial y ecológica. Taxonómicamente pertenecen al reino Plantae, dominio Eukarya, poseen clorofila y realizan fotosíntesis. Habitan principalmente en aguas costeras poco profundas y requieren luz y nutrientes para su desarrollo (Guiry, 2012). A diferencia de las plantas terrestres, las algas marinas sintetizan compuestos químicos únicos como resultado de su adaptación al medio marino. Entre sus metabolitos secundarios se hallan terpenos, fenólicos, esteroides, acetogeninas, aminoácidos, polisacáridos y lípidos, muchos de los cuales exhiben actividades biológicas de interés farmacológico (Emer & Nissreen (2019).

Diversos estudios han demostrado que extractos de macroalgas poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antitumorales, inmunomoduladoras, antivirales, antihipertensivas y antimicrobianas, entre otras (De Jesús Raposo et al., 2015). Particularmente, la actividad antibacteriana de los extractos de algas contra patógenos humanos ha cobrado gran relevancia como alternativa frente al problema creciente de la resistencia a antibióticos (Genilloud, 2017). El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica publicada en la última década sobre el efecto inhibitor de extractos de diferentes especies de algas marinas contra bacterias Gram positivas y Gram negativas causantes de enfermedades infecciosas en humanos y en especial del alga *Ulva lactuca*, por su presencia en las costas del Ecuador.

CAPÍTULO I: El problema de la investigación

1.1 Planteamiento del problema

Las infecciones causadas por bacterias patógenas representan una grave amenaza para la salud pública a nivel global. La resistencia bacteriana a los antibióticos disponibles se ha identificado por la Organización Mundial de la Salud como una crisis de salud que continúa extendiéndose y desarrollándose (WHO, 2023). Por esto, es prioritario intensificar los esfuerzos de investigación para descubrir nuevos agentes antibacterianos efectivos.

En este contexto, los productos naturales marinos son una promisoría fuente de nuevos compuestos bioactivos con potencial farmacológico. Diversos estudios han evidenciado la presencia de metabolitos secundarios con actividad antibacteriana en distintas especies de algas (Kousalya et al., 2015). Sin embargo, el potencial antibacteriano de la especie *Ulva lactuca* no ha sido suficientemente investigado.

Ulva lactuca es un alga verde ampliamente distribuida en las zonas costeras tropicales y subtropicales. Contiene compuestos como flavonoides, alcoholes grasos, lectinas y polisacáridos sulfatados que podrían estar involucrados en efectos biológicos con aplicaciones terapéuticas. No obstante, se desconoce el potencial de extractos de esta especie como agentes antibacterianos y los compuestos específicos responsables de dicha actividad.

Por lo tanto, esta investigación buscará aportar evidencia sobre la actividad antibacteriana de extractos de *U. lactuca*, representando una fuente sustentable de nuevos productos bioactivos para el control de infecciones bacterianas.

1.2 Delimitación del problema

Este estudio se enmarca en las teorías sobre actividad biológica de productos naturales, específicamente la actividad antibacteriana de extractos de origen marino ricos en metabolitos secundarios. Se sustenta en el potencial de las algas como fuente de compuestos antibacterianos para combatir el problema de la resistencia microbiana a los antibióticos.

Esta investigación evaluó la actividad antibacteriana de extractos de algas y específicamente de *U. lactuca* en un periodo de 10 años y con preferencia en la costa del Ecuador, pero no descarta otras zonas.

Se investigarán varios extractos de *U. lactuca* obtenidos con disolventes de diversa polaridad (desde apolares como hexano hasta altamente polares como agua), para obtener una amplia gama de metabolitos secundarios responsables de la inhibición bacteriana. Se estudia sobre la actividad antibacteriana frente a un panel de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo especies de interés clínico.

El efecto antibacteriano se evaluará en estudios *in vitro* mediante las técnicas estándar de difusión en agar, determinación de CIM (concentración mínima inhibitoria) y CBM (concentración bactericida mínima). Se complementará con aproximaciones para determinar el modo de acción y los grupos funcionales responsables del efecto inhibitorio. No se realizarán búsquedas o evaluaciones de la actividad antitumoral, antiinflamatoria u otras propiedades medicinales de los extractos.

1.3 Formulación del problema

La creciente resistencia de los microorganismos patógenos a los antibióticos convencionales representa una grave amenaza para la salud pública a nivel mundial. Esta situación ha impulsado la búsqueda de nuevas fuentes naturales de compuestos antimicrobianos. En este contexto, las algas marinas han despertado un gran interés debido a su capacidad para producir una amplia gama de metabolitos secundarios con potencial bioactividad.

El alga verde *Ulva lactuca* Linnaeus 1753, conocida comúnmente como "lechuga de mar", es una especie abundante en los ecosistemas costeros de todo el mundo. Estudios preliminares han sugerido que los extractos de esta alga poseen actividad antibacteriana contra diversas cepas patógenas. Sin embargo, aún se requiere una investigación más profunda y sistemática para evaluar la eficacia y el potencial de estos extractos como fuente de compuestos antibacterianos.

En este sentido, el problema de investigación radica en determinar los últimos estudios científicos que tratan sobre la actividad antibacteriana del extracto del alga verde *Ulva lactuca* Linnaeus 1753 frente a diferentes cepas bacterianas, con el fin de agrupar todo el conocimiento obtenido hasta este momento, en una revisión sistemática.

1.4 Preguntas de investigación

En esta revisión sistemática, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Tiene el extracto del alga *Ulva lactuca* actividad antibacteriana contra patógenos humanos?
2. ¿Qué componentes químicos presentes en el extracto del alga *Ulva lactuca* le confieren dicha actividad antibacteriana?

1.5 Determinación del tema

Tipo de estudio:	Revisión sistemática de estudios experimentales in vitro
Población:	Estudios referentes a los compuestos activos del alga verde <i>Ulva lactuca</i>
Intervención:	Evaluación de la actividad antibacteriana contra bacterias patógenas humanas
Comparadores:	Metodologías de extracción de compuestos activos y sus resultados obtenidos
Resultados:	Compuestos Bioactivos presentes en el alga verde <i>Ulva lactuca</i>

Con esta determinación del tema se especifica que:

- Se hará una revisión sistemática (y no otro tipo de estudio)
- Se incluirán artículos científicos y revisiones relevantes
- La población serán estudios específicamente de la especie *Ulva lactuca*
- Se evaluará actividad contra bacterias que afectan humanos (no ambientales o de animales)
- Se comparará con otros estudios del alga *Ulva lactuca*

Los resultados serán parámetros estándares que den cuenta cuantitativa de la actividad antibacteriana

1.6 Objetivo general

Comprobar de manera crítica y exhaustiva la evidencia científica disponible sobre la actividad antibacteriana del extracto del alga verde *Ulva lactuca*, con especial énfasis en su potencial contra patógenos bacterianos de importancia para la salud humana y su potencial como fuente de productos bioactivos.

1.7 Objetivos específicos

Identificar los estudios experimentales que han investigado la actividad antibacteriana del extracto del alga *Ulva lactuca* contra diferentes cepas bacterianas patógenas para humanos.

Analizar y comparar los resultados reportados en los estudios sobre la eficacia del extracto del alga *Ulva lactuca* como agente antibacteriano, determinando su espectro de acción y sus efectos.

Establecer los parámetros óptimos detallados en la literatura científica del proceso de extracción de compuestos bioactivos en el alga verde *Ulva lactuca*.

Examinar y sintetizar la información disponible sobre los compuestos químicos bioactivos presentes en el extracto del alga *Ulva lactuca* que podrían ser responsables de la actividad antibacteriana observada, incluyendo sus posibles mecanismos de acción y potencial para el desarrollo de productos farmacéuticos o biotecnológico.

1.8 Hipótesis

Los estudios experimentales revisados proporcionarán evidencia sólida de que el extracto del alga verde *Ulva lactuca* posee actividad antibacteriana significativa contra diversos patógenos bacterianos de importancia para la salud humana. Esta actividad antibacteriana se atribuirá a la presencia de compuestos bioactivos específicos presentes en el extracto del alga, tales como metabolitos secundarios, como terpenoides, compuestos fenólicos, alcaloides, entre otros.

Declaración de las variables (operacionalización)

Variable	Definición	Naturaleza	Escala de medición	Indicadores
Actividad antibacteriana	Capacidad de inhibir el crecimiento o causar muerte bacteriana	Variable dependiente	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) en mg/mL - Concentración Mínima Bactericida (CMB) en mg/mL - Halos de inhibición en mm - Técnicas espectrofotométricas
Composición química	Componentes químicos presentes en los extractos	Variable independiente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Terpenos, alcaloides, fenoles, etc
Tipo de extracto	Método de preparación del extracto	Variable independiente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Polaridad de los compuestos (alta, media y baja)
Microorganismo	Cepas bacterianas probadas	Variable independiente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, etc.
Concentración	Cantidad de extracto agregada	Variable independiente	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> - mg/ml -

1.9 Justificación

La resistencia a los antibióticos convencionales es un problema creciente que ya provoca 700.000 muertes al año, y se estima llegue a 10 millones anuales para 2050 (Figura 1) (O'Neill, 2016). Por ello, organismos como la OMS han llamado a investigar urgentemente nuevas alternativas antimicrobianas (WHO, 2021). En este contexto, los metabolitos bioactivos de macro y microorganismos marinos han mostrado un potencial prometedor (Mehbub et al. 2019; Eom et al. 2013).

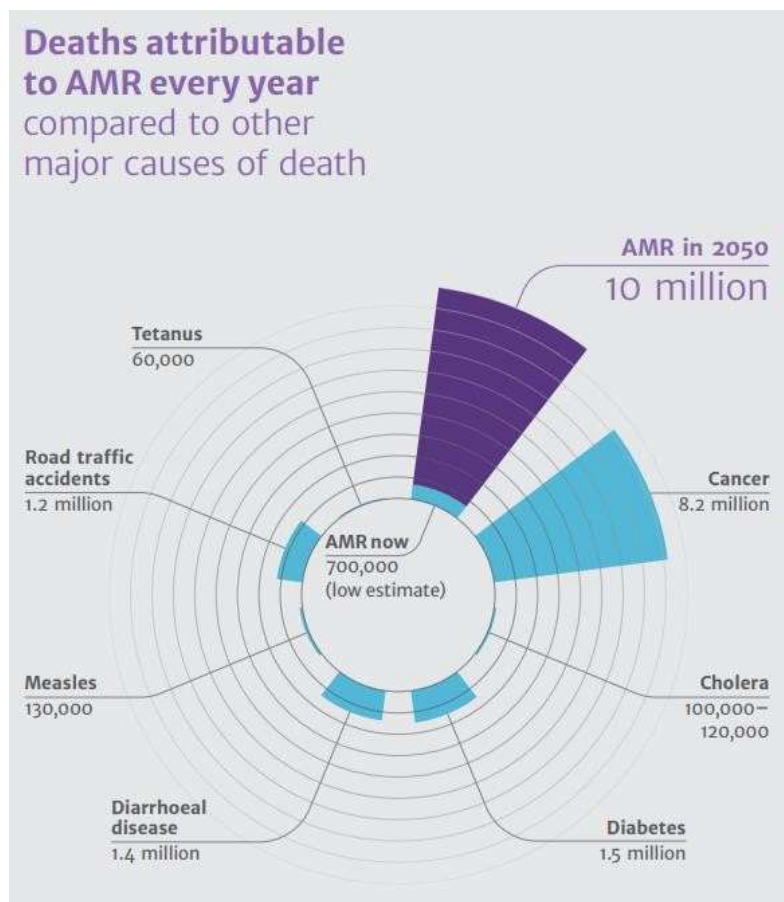


Figura 1. Resistencia a los antimicrobianos (O'Neill, 2016).

El género de algas verdes *Ulva sp.* es conocido por poseer amplia diversidad química con actividades antibacterianas, antifúngicas, antivirales y antitumorales (Zhao et al. 2018). Sin embargo, la mayoría de los estudios se enfocan en otras especies de *Ulva*, y la información

sistematizada sobre *Ulva lactuca* es escasa, a pesar de que su rápido crecimiento y distribución global la hacen una fuente accesible y sustentable (Rahhou et al. 2023).

Así, una revisión sistemática permitiría recopilar y evaluar críticamente toda la evidencia sobre el potencial antibacteriano específico de *U. lactuca*, tanto de extractos totales como de metabolitos purificados, para dimensionar su futuro aprovechamiento.

1.10 Alcance y limitaciones

Alcances

- La revisión sistemática permitirá integrar toda la evidencia publicada hasta la fecha sobre el potencial antibacteriano de extractos de *U. lactuca*.
- Aportará información sistematizada sobre el espectro de acción contra diferentes bacterias Gram positivas y Gram negativas.
- Evaluará la calidad metodológica de los estudios disponibles mediante herramientas estándar.
- Los resultados sentarán las bases para decidir si es justificable avanzar en estudios más robustos como pruebas de actividad en modelos animales in vivo.
- Los compuestos antibacterianos de *U. lactuca* podrían evaluarse en combinación con otros antimicrobianos para potenciar su acción.
- El establecimiento de protocolos estandarizados de extracción, purificación y pruebas biológicas permitirá aumentar la reproducibilidad entre estudios.
- Los resultados podrían impulsar mayor interés y apoyo para investigación en esta alga marina desde organismos de financiamiento y políticas científicas.
- La actividad antibacteriana y los compuestos bioactivos implicados, demostrados en la literatura científica refuerzan la viabilidad de implementación de cultivos controlados de *U. lactuca* como una fuente renovable de agentes terapéuticos.
- Los conocimientos generados informarán mejores prácticas para elaborar formulaciones farmacéuticas a partir de algas que potencien la acción antibiótica.

Limitaciones

- Diferencias en los métodos: Los estudios pueden utilizar diferentes formas de extraer y evaluar la actividad antibacteriana del alga, lo que dificulta compararlos.
- Variaciones en el cultivo/recolección: Las condiciones ambientales donde se cultiva o recoge el alga pueden afectar su composición química y, por lo tanto, su actividad antibacteriana.
- Enfoque en bacterias específicas: Algunos estudios pueden centrarse solo en ciertas bacterias, lo que limita generalizar los resultados a otros patógenos importantes.
- Identificación incompleta de compuestos: Puede ser difícil identificar con precisión los compuestos responsables de la actividad antibacteriana debido a la complejidad química del alga.
- Sesgo de publicación: Los estudios con resultados positivos tienen más probabilidades de publicarse que aquellos con resultados negativos o poco concluyentes.
- Acceso limitado a literatura gris: Puede haber información relevante no publicada en revistas científicas que sea difícil de encontrar.
- Idioma de publicación: Los estudios en idiomas distintos al inglés podrían ser excluidos si no se cuenta con traducciones adecuadas.
- Calidad de los estudios: Algunos estudios pueden tener deficiencias metodológicas que afecten la confiabilidad de sus resultados.

CAPÍTULO II: Marco teórico referencial

2.1 Antecedentes

Las infecciones por bacterias resistentes a múltiples fármacos constituyen una de las mayores amenazas crecientes para la salud pública global. Se estima que para 2050 podrían provocar 10 millones de muertes anuales (O'Neill, 2016). Esta situación requiere con urgencia nuevas alternativas terapéuticas antimicrobianas. Los ambientes marinos representan una fuente muy prometedora de compuestos bioactivos útiles en diversas aplicaciones farmacéuticas (Mehbub et al. 2019).

Dentro de la gran diversidad de organismos marinos, las macroalgas o algas marinas son especialmente reconocidas por poseer metabolitos secundarios con actividades biológicas de interés (Zhao et al. 2018). Estudios químicos y farmacológicos en diferentes especies de algas marinas han demostrado propiedades como antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antitumorales, antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladores, entre muchas otras (Eom et al. 2013).

El género *Ulva* pertenece a la familia de algas clorofitas Ulvaceae y comprende una gran variedad de especies de rápido crecimiento ampliamente distribuidas en ecosistemas marinos y salobres de aguas poco profundas en todo el mundo (Guiry & Guiry, 2023). Este género ha mostrado ser una fuente particularmente rica en compuestos como terpenos, esteroides y compuestos fenólicos, con interesantes bioactividades (Zhao et al. 2018).

Diversos estudios previos han investigado ya el potencial antibacteriano de varias especies de *Ulva* como *U. fasciata* (Ebada et al. 2008; Pappou et al. 2022; *U. ohnoi* (Krishnamoorthi et al. 2019), *U. pertusa* (Qi et al. 2005) o *U. prolifera* (Melo et al. 2015). Los resultados confirman actividad inhibitoria contra patógenos Gram positivos y Gram negativos mediante ensayos de dilución en caldo, difusión en disco o difusión en agar.

Sin embargo, en el caso de *Ulva lactuca*, una de las algas verdes marinas más abundantes a nivel mundial y de más rápido crecimiento, la información sistematizada sobre sus capacidades antibióticas es aún muy limitada. Se han descrito varios compuestos aislados de *U. lactuca* con diversos rangos de actividad antibacteriana como los terpenoides ulvanlactona y el ishwaran

los esteroides fucosterol, clionasterol, brassicasterol o el ácido graso palmítico (Ebada et al. 2008).

Sin embargo, estos hallazgos provienen en su mayoría de estudios individuales analizando moléculas específicas. Hacen falta revisiones sistemáticas que integren toda la evidencia sobre el potencial antibacteriano tanto de extractos completos como de metabolitos purificados derivados de *U. lactuca*.

Así mismo determinar de forma más definitiva su espectro de acción contra diversos patógenos humanos, así como delinear que fracciones químicas y elementos individuales producen dicho efecto, resulta esencial para valorar adecuadamente el potencial futuro de esta alga como fuente de agentes antimicrobianos alternativos frente a la continua expansión de la resistencia bacteriana a antibióticos convencionales.

2.2 Contenido teórico que fundamenta la investigación

2.2.1 Resistencia bacteriana

La creciente resistencia bacteriana a los antibióticos disponibles representa una crisis global que compromete los avances médicos de todo el siglo XX. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga la pérdida de efectividad de los antibióticos existentes como una de las 10 principales amenazas a la salud pública mundial (WHO, 2023). Se proyecta que para el año 2050 las muertes anuales derivadas de infecciones comunes intratables podrían ascender a 10 millones, superando incluso la mortalidad actual por neoplasias malignas. Tan alarmante pronóstico se fundamenta en estimaciones conservadoras realizadas por comisiones especiales de expertos (O'Neill, 2016), confirmando que la resistencia antibiótica constituye uno de los desafíos contemporáneos más urgentes que enfrentan los sistemas de salud globales. Superar la capacidad de adaptación y mutación bacteriana se vislumbra como un nuevo reto evolutivo para la medicina actual si pretende preservar los tratamientos efectivos para infecciones que hoy damos por descontados.

La resistencia antibiótica surge debido a la capacidad evolutiva de las bacterias para neutralizar los antibióticos convencionales. Aparece por mutaciones genéticas aleatorias que dotan ventajas de supervivencia una vez los antibióticos ejercen presión selectiva sobre una población

bacteriana (Andersson & Hughes, 2014). También puede transferirse entre distintas especies bacterianas mediante elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones.

Actualmente, la resistencia está ampliamente extendida. Un 72% de las especies bacterianas que provocan infecciones más comunes en hospitales son resistentes a los medicamentos de primera elección (WHO, 2023). Las estimaciones indican que cada año se producen en el mundo alrededor de 700.000 muertes por infecciones intratables, la mayoría neonatos con sepsis o personas con tuberculosis o infecciones del torrente sanguíneo o vías respiratorias en países de bajos ingresos (O'Neill, 2016).

Entre los principales mecanismos bioquímicos que usan las bacterias para resistir los antibióticos (Figura 2) se encuentran (Blair et al. 2015; Majiduddin et al. 2002):

- Enzimas como β -lactamasas que degradan e inactivan los antibióticos (ej. Penicilina).
- Bombas de eflujo que expulsan el antibiótico fuera de la célula antes que alcance su objetivo
- Mutaciones en el sitio blanco del antibiótico que impiden su unión
- Reducción de la permeabilidad de la membrana externa, limitando la entrada de ciertos antibióticos

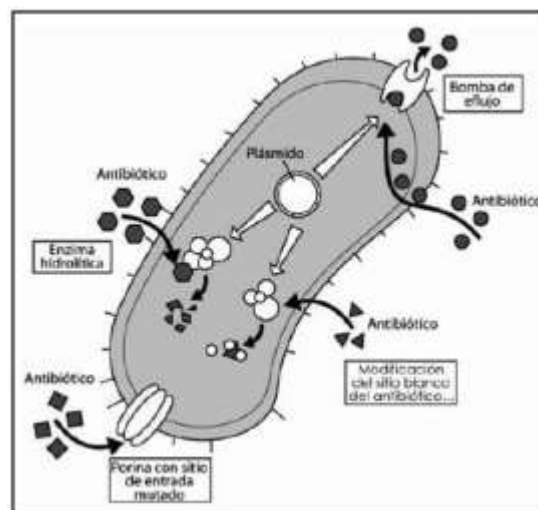


Figura 2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana. Fuente: (Moreno et al., 2003).

Betalactamasas

Son enzimas que hidrolizan y desactivan a los antibióticos betalactámicos como las penicilinas y cefalosporinas. Existen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que confieren resistencia a múltiples betalactámicos. Se diseminan rápidamente por plásmidos entre bacterias Gram negativas (Drawz & Bonomo, 2010).

Bombas de eflujo

Activan sistemas de transporte en la membrana bacteriana que expulsan activamente al antibiótico fuera de la célula antes de que alcance su blanco molecular. Son comunes en bacilos Gram negativos resistentes (Blair et al., 2015).

Modificación del sitio blanco

Mutaciones puntuales en el sitio de acción del antibiótico que impiden su unión al blanco biológico. Muy frecuente en resistencia a quinolonas por cambios en las topoisomerasas bacterianas (Hooper & Jacoby, 2015).

Reducción de la permeabilidad

Cambios fisicoquímicos en la membrana externa de bacterias Gram negativas que disminuyen la captación de antibióticos hidrofílicos al limitar su ingreso por porinas (Delcour, 2009).

Estos mecanismos de resistencia (Figura 2) pueden ser intrínsecos de cada especie bacteriana, o adquiridos mediante mutaciones o intercambio horizontal de genes, haciendo que con frecuencia aparezcan cepas de patógenos comunes con múltiples resistencias combinadas (Norrby et al. 2005).

Por ello, la búsqueda urgente de nuevos agentes antimicrobianos se ha convertido en una prioridad. Diversas estrategias simultáneas se requieren para enfrentar el problema global de la resistencia (Conly & Johnston, 2005), incluyendo mejoras en los sistemas de salud pública, control de infecciones, mayor acceso a antibióticos efectivos, y por supuesto, desarrollo de fármacos novedosos para restablecer una delantera terapéutica sobre la evolución de la resistencia.

En este contexto, los metabolitos secundarios provenientes de fuentes marinas han surgido en las últimas décadas como una alternativa muy prometedora para la obtención de nuevos antibióticos que eludan los principales mecanismos de resistencia actualmente extendidos en bacterias patógenas humanas (Desriac et al. 2013; Amaning et al. 2022). Comprender cabalmente esta amenaza creciente a la salud global es lo que motiva la búsqueda en reservorios biológicos aún poco explorados, como ciertas macroalgas marinas, de moléculas bioactivas que permitan contrarrestar y controlar nuevamente a estas bacterias adaptadas y resistentes a nuestro actual arsenal farmacológico.

2.2.2. Metabolitos secundarios marinos como nuevos agentes antimicrobianos

2.2.2.1 Biodiversidad de fuentes marinas

Los océanos cubren más del 70% del planeta y albergan una gran biodiversidad, siendo un enorme reservorio de moléculas bioactivas con potencial aplicación farmacéutica (Blunt et al., 2022). En particular, se estima que existen entre 0.5 a 10 millones de especies marinas, de las cuales más del 90% podrían estar aún sin describir (Appeltans et al., 2012).

Los ambientes marinos presentan ecosistemas muy diversos como arrecifes coralinos, montes submarinos, fosas abisales, resurgencias hidrotermales, entre otros. Las adaptaciones de organismos a presiones extremas como alta salinidad, baja temperatura, altas presiones hidrostáticas, oscuridad, escasez de nutrientes o alta radiación UV, promueven una gran variedad de rutas bioquímicas únicas en ellos (Skropeta & Wei, 2014).

Diversos estudios confirman que distintos phylum marinos presentan actividad inhibitoria significativa sobre bacterias, hongos y virus. Por ejemplo, integrando resultados reportados entre 2001-2010, las esponjas marinas aportaron el 29% de todos los metabolitos antibacterianos y antifúngicos derivados del mar, seguidas por cnidarios con un 25%, y microorganismos marinos con un 23%. Las algas contribuyeron un 6% adicional (Mehbub et al., 2014).

Así, la extraordinaria biodiversidad de los océanos representa un enorme potencial para la búsqueda de nuevos antimicrobianos. Técnicas recientes de secuenciación masiva y análisis bioinformáticos predicen una vasta cantidad de genes bacterianos marinos involucrados en la

producción de agentes antibióticos aún no caracterizados (Wiese & Imhoff, 2019). Aprovechar este reservorio biológico mediante enfoques integrados de bioprospección es una estrategia prometedora frente a la resistencia creciente en patógenos humanos.

2.2.2.2. Grupos principales de compuestos bioactivos en algas y sus mecanismos de acción

Polisacáridos:

Presentes en paredes celulares de algas marrones, rojas y verdes. Incluyen fucoidanos, alginatos, carragenanos y ulvanos. Suelen tener actividad antibacterial mediante inhibición de adhesión bacteriana y formación de biofilms (Ibrahim et al., 2022).

Terpenoides:

Constituyentes lipofílicos de algas verdes y marrones. Los meroditerpenoides interfieren en funciones de membrana bacteriana, mientras que los diterpenos alteran su permeabilidad. Otros como furospongiol y crispanol A inhiben el quorum sensing (Majdura et al., 2023).

Compuestos fenólicos:

Como los florotaninos en algas pardas. Actúan mediante interacción con membranas bacterianas, formando poros que provocan pérdida de contenidos citosólicos (Machado et al., 2014).

Lípidos y esteroides:

Los ácidos grasos insaturados y compuestos aromáticos lipofílicos como fucosteroides pueden integrarse a la bicapa lipídica bacteriana, afectando su fluidez e integridad, así como inhibir ciertas enzimas (Noorjahan et al., 2022).

2.2.2.3. Ventajas y desventajas respecto a antibióticos tradicionales

Ventajas:

- Menor probabilidad de resistencia cruzada al atacar dianas bacterianas novedosas (Varela et al., 2023).

- Mayor biodisponibilidad por lipofilicidad incrementada (Desbois & Smith, 2010).
- Actividad inmunoestimulante simultánea sobre células de mamíferos (Mayer et al., 2013).
- Acción sinérgica al combinarse con antibióticos conocidos (Ejim et al., 2011).

Desventajas:

- Inferior caracterización farmacocinética y toxicológica (Amaning et al., 2022).
- Limitada estabilidad metabólica in vivo (Gerwick & Moore, 2012).
- Baja productividad de metabolitos por difícil cultivo masivo de fuentes marinas (Dahms & Dobretsov, (2017).

2.2.3. Género *ulva* y la especie *Ulva lactuca*

Taxonomía:

Reino:	Plantae
Filo:	Chlorophyta
Clase:	Ulvophyceae
Orden:	Ulvales
Familia:	Ulvaceae
Género:	Ulva
Especie:	<i>Ulva lactuca</i> L.

Ulva lactuca Linnaeus 1753



Figura 3. Fotografía del alga verde *Ulva lactuca*

Fuente: www.wikipedia.org

2.2.3.1 Taxonomía, filogenia y características distintivas

Ulva lactuca (Figura 3) es una especie de alga verde perteneciente al orden Ulvales, familia Ulvaceae y género *Ulva*. Se trata de macroalgas multicelulares con un ciclo de vida isomórfico, en el cual la fase gametofítica (2n) y la esporofítica (n) están representadas por un mismo tipo de talo, sin diferencias morfológicas entre ellas (Guiry & Guiry, 2023).

Estudios filogenéticos recientes basados en el análisis de secuencias de los genes ribosomales 18S y *rbcL*, la ubican en un clado monofilético junto a otras especies estrechamente relacionadas como *U. compressa*, *U. flexuosa* y *U. californica* (Kirkendale et al. 2013).

Dentro de sus características macroscópicas distintivas, *U. lactuca* presenta una morfología de lámina delgada, lisa, de consistencia membranácea, con márgenes enteros y forma oval-lanceolada a linear. Su coloración predominante es verde brillante, a veces tornándose amarillenta. El talo está compuesto por dos capas celulares, con un grosor de sólo 2-3 células. No presenta estipe diferenciado. La superficie puede tornarse irregular por la presencia de numerosas nervaduras o pliegues concéntricos. En los ejemplares más desarrollados, estas nervaduras forman patrón reticulado (AlgaeBase, 2024).

En su ambiente natural, se adhiere laxamente al sustrato rocoso mediante pequeños rizoides unicelulares e incoloros. Con frecuencia la cara inferior del talo se observa colonizada por microalgas epifitas, confiriéndole una coloración púrpura característica. Sus células secretan una gelatina mucilaginoso que le da una textura resbaladiza al tacto.

Presenta una distribución cosmopolita en zonas litorales rocosas de latitudes templadas a tropicales, siendo extremadamente abundante en el intermareal somero de costas expuestas. Se desarrolla mejor en aguas salobres bien iluminadas y oxigenadas, con moderado hidrodinamismo. Su límite inferior de distribución vertical está dado por la transparencia del agua que permita la llegada suficiente de luz (Guiry & Guiry, 2023).

Entre las adaptaciones ecofisiológicas que explican su éxito y amplia disseminación en hábitats costeros, destaca su muy rápida tasa de crecimiento (hasta un 20% de su biomasa por día). Además, posee alta tolerancia a cambios osmóticos, térmicos y de nutrientes. Su ciclo vital completamente haplobionte, con solo un tipo de planta gametofítica que libera gametos

biflagelados, maximiza también la dispersión de propágulos y colonización de nuevos sustratos (Brodie et al., 2007).

Si bien su taxonomía basal a nivel de género parece establecida, la gran plasticidad ecofenotípica y variabilidad genética intraespecífica observada sugieren que *U. lactuca* podría aún representar más bien un complejo de especies crípticas por delimitar (Gulbrandsen et al., 2021; Kirkendale et al. 2013). Se precisan más estudios integrativos para clarificar relaciones infragenéricas dentro de *Ulva*.

2.2.3.2 Distribución geográfica y ecología

Distribución geográfica

U. lactuca presenta una distribución cosmopolita, encontrándose en aguas templadas a tropicales de todo el mundo (Figura 4). Se han reportado poblaciones establecidas en Europa, África, Asia, Oceanía, y ambas costas del continente americano (Guiry & Guiry, 2023; AlgaeBase, 2024).

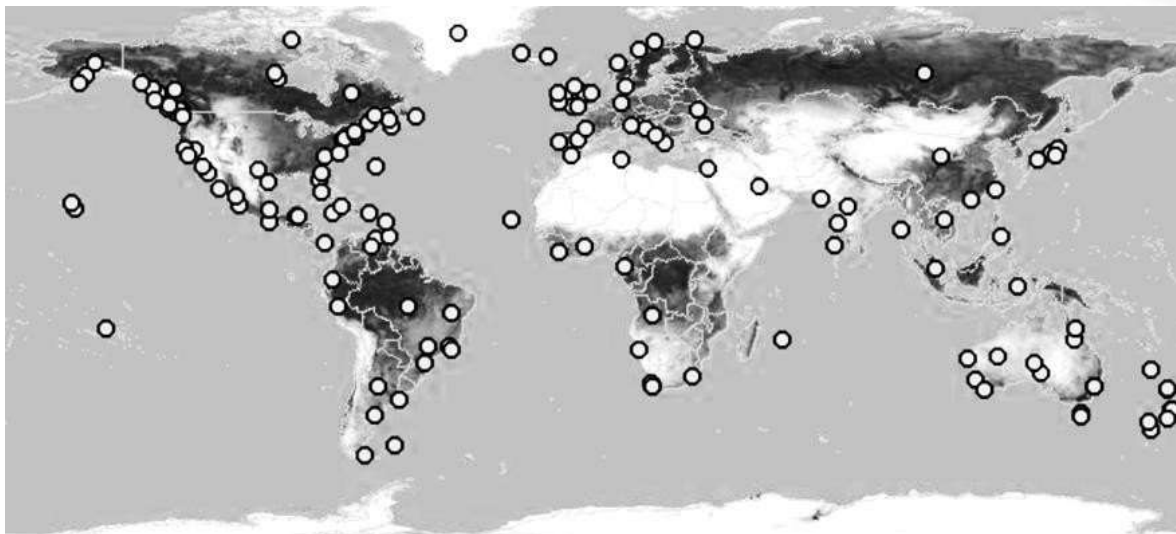


Figura 4. Distribución mundial del alga verde *Ulva lactuca*

Fuente: www.discoverlife.org

En Sudamérica ocurre en todo el litoral atlántico, desde Brasil hasta Argentina. También está presente en Chile y el Cono Sur del Pacífico (Ramírez & Santelices, 1991; Hoffmann & Santelices 1997). Su amplia plasticidad ecológica explica su carácter pan subtropical.

Ecología

Habita principalmente en la zona intermareal rocosa de aguas someras expuestas a intensa luminosidad. Prospera mejor en costas abiertas con buena renovación de agua y niveles moderados a altos de hidrodinamismo (Guiry & Guiry, 2023).

Suele estar fuertemente asociada a aportes terrígenos costeros, siendo indicadora de entradas de nutrientes. Tolera bien salinidades de 10-35 UPS, con óptimo crecimiento entre 20 a 30 UPS. El aumento de sedimentación y contaminación pueden favorecer eventuales proliferaciones masivas (Ramírez & Santelices, 1991).

2.2.3.3 Composición bioquímica conocida

U. lactuca posee una composición heterogénea que varía según la época del año, estado fisiológico y condiciones ambientales (Ardita et al., 2021). No obstante, se han caracterizado distintos grupos principales de metabolitos:

Hidratos de carbono:

Representan hasta un 48% de su peso seco. Contiene ulvana, un polisacárido soluble en agua compuesto por ramnosa, xilosa, glucosa, ácidos urónicos y sulfatos (Lahaye & Robic, 2007).

Proteínas:

Conforman entre un 8-16% de su materia orgánica. Son ricas en aminoácidos esenciales como lisina y treonina. Destaca la enzima ficocianina, un pigmento azul con actividad antioxidante (Mohamed et al., 2012).

Lípidos:

Constituyen alrededor de un 2% de su biomasa. Los mayoritarios son ácidos grasos insaturados como palmítico, oleico, linoleico y α -linolénico (van Ginneken et al., 2011).

Pigmentos:

Posee clorofila a y b, β -caroteno, luteína, zeaxantina y varios tipos de clorofilas, con máximos registrados en verano (Ardita et al., 2021).

Compuestos fenólicos:

Metabolitos como los flavonoides pueden llegar a un 1,5-2% de su peso seco. Le confieren capacidad antioxidante y antimicrobiana (Moubayed et al., 2017).

2.2.4. Evaluación de actividad antibacteriana

2.2.4.1 Tipos de pruebas más utilizadas

Difusión en agar:

Placas con agar Mueller-Hinton son inoculadas con un cultivo bacteriano. Discos o pocillos impregnados con extractos a probar se colocan en la superficie del agar. Tras incubación, se mide el diámetro de zonas de inhibición del crecimiento (halos de inhibición) (Bonev et al. 2008).

Dilución en caldo:

Extractos en dilución seriada se inoculan con un número estandarizado de bacterias y se incuban. La concentración mínima necesaria para inhibir el crecimiento visible (concentración mínima inhibitoria o CMI) indica la potencia antibacteriana (Cos et al. 2006).

Dilución en agar:

Similar al anterior pero el medio de cultivo es agar en vez de caldo. Permite determinar también concentración bactericida mínima (CMB) al resembrar e identificar muestras que eliminan el 99.9% de bacterias (Perez et al., 2016).

Cinética de muerte bacteriana:

Se inoculan bacterias con una concentración fija de extracto y se cuantifica la viabilidad en el tiempo mediante recuentos de unidades formadoras de colonias. Mide velocidad e intensidad de acción bactericida (Moridi et al. 2017).

2.2.4.2 Parámetros comunes para informar resultados

Concentración Mínima Inhibitoria (CMI): La CMI se define como la menor concentración de antimicrobiano que inhibe completamente el crecimiento visible de un microorganismo en particular, bajo condiciones experimentales estandarizadas (Andrews, 2001).

Concentración Mínima Bactericida (CMB): La CMB corresponde a la mínima concentración de un agente antibacteriano que mata al 99.9% de las bacterias del inóculo inicial, bajo condiciones definidas. Permite distinguir entre efecto bacteriostático y bactericida (Andrews, 2001).

Halos de Inhibición: En difusión con discos o pocillos en agar, el halo de inhibición se refiere al área circular libre de crecimiento bacteriano alrededor del reservorio con el agente antimicrobiano. Se mide su diámetro en milímetros y correlaciona con potencia inhibitoria (Valgas et al., 2007).

Efecto bacteriostático: Un antimicrobiano tiene una acción bacteriostática cuando inhibe la multiplicación bacteriana, pero sin matarlos, generalmente mediante la interferencia de procesos metabólicos esenciales para su replicación. Las bacterias expuestas permanecen viables, pero no proliferan, y la inhibición persiste sólo mientras haya niveles terapéuticos del agente presente. Ejemplos son los macrólidos, sulfamidas y tetraciclinas (Levinson & Jawetz, 2002).

Efecto bactericida: Un agente antimicrobiano posee una acción bactericida cuando puede matar y erradicar irreversiblemente a las bacterias de una población. Implican daño letal sobre estructuras críticas para la viabilidad celular. Los efectos persisten aún después que las concentraciones del agente descienden y hay eliminación duradera de los patógenos.

Betalactámicos y aminoglucósidos actúan mayormente como bactericidas (Levison & Jawetz, 2002).

La distinción entre ambos tipos de mecanismos es importante para determinar regímenes farmacológicos adecuados y prevenir recaídas o fracasos terapéuticos en infecciones bacterianas tratadas.

2.2.4.3 Controles apropiados y consideraciones metodológicas

Controles positivos:

- Antibióticos de referencia (gentamicina, tetraciclina, etc) para confirmar susceptibilidad de cepas bacterianas (Bussmann et al., 2010).
- Extractos o compuestos con actividad antimicrobiana previamente caracterizada, para comparación de potencia (Nascimento et al., 2000).

Controles negativos:

- Vehículo extractante solo (etanol, DMSO) para descartar efectos sobre bacterias (Barreto, 2022).
- Bacterias sin agregado de extractos, para diferenciar inhibición de efectos tóxicos inespecíficos (Cushnie & Lamb, 2005).

Consideraciones metodológicas:

- Estandarización rigurosa de protocolos de cultivos bacterianos, preparación de inóculos, concentraciones, tiempos y temperaturas de incubación (Balouiri et al., 2016).
- Diluyentes que no interfieran con viabilidad bacteriana ni solubilidad de extractos (Nascimento et al., 2000).
- Replicación de ensayos en varios microorganismos indicadores, incluyendo patógenos de referencia ATCC (Rios & Recio, 2005).

- En caso de mezclas, determinar contribución de grupos químicos a la bioactividad mediante fraccionamientos bioguiados (Vanden Berghe & Vlietinck, 1991).

2.2.5. Estudios previos de actividad biológica de *U. lactuca*

Actividad antibacteriana:

- Los terpenoides ulvanlactona y ishwarano, el esteroil fucosterol, y el ácido palmítico mostraron efectos inhibitorios contra bacterias gram positivas y gram negativas (Baharfar et al., 2015; Pradhan et al., 2022).

Actividad antifúngica:

- Extractos de *U. lactuca* evidenciaron actividad contra hongos fitopatógenos (*Fusarium* sp), así como contra cepas de *Candida* sp. productoras de biofilm implicadas en patologías humanas (Rios et al., 2009).

Actividad antioxidante:

- Fracciones semipurificadas de péptidos y ficocianinas aisladas exhibieron importante capacidad para neutralizar radicales libres y quelar metales prooxidantes (Moubayed et al. 2017).

Actividad antiviral:

- Polisacáridos sulfatados de tipo ulvanas manifestaron efectos inhibidores de la adsorción viral sobre células hospederas y de la replicación del virus influenza A (Panggabean et al. 2022).

CAPÍTULO III: Diseño metodológico

El método PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados) ha demostrado ser muy versátil para formular preguntas de investigación estructuradas sobre diversos temas de interés científico. Tal como describen Santos et al. (2007), el método PICO ayuda a enfocar los componentes esenciales que se desean abordar: la población de interés, la intervención o exposición clave, la comparación con otros grupos o alternativas, y los resultados que se evaluarán. Esta estructuración de la pregunta guía el proceso de búsqueda sistemática de la evidencia.

Por su parte, Methley et al. (2014) analizaron en detalle la especificidad y sensibilidad de PICO frente a la estrategia SPIDER (Sample-muestra, PI-Phenomenon of Interest- fenómeno de interés, Design-diseño, Evaluation- evaluación y Research type o tipo de investigación), que es una alternativa para construir preguntas estructuradas. Los autores concluyen que PICO ofrece mayor especificidad, mientras que SPIDER brinda más sensibilidad, por lo que la elección entre una u otra depende del contexto de la revisión. No obstante, PICO sigue siendo el enfoque dominante en revisiones sistemáticas.

En cuanto al diagrama de flujo PRISMA, que nos permitirá visualizar la estructura del análisis sistemático, este constituye una forma transparente y reproducible de representar gráficamente el proceso de selección de estudios, permitiendo al lector comprender y evaluar críticamente los pasos seguidos por los autores de la revisión sistemática. Por ello el diagrama PRISMA es un componente integral de la declaración de reporte establecida inicialmente por Moher et al. en 2009, y actualizada recientemente en la versión PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

3.1 Tipo y diseño de investigación

Se realizará una revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología PICO:

P (Población/Pacientes): Compuestos bioactivos aislados del alga marina *Ulva lactuca*

I (Intervención): Evaluación de la actividad antibacteriana in vitro e in vivo de dichos compuestos

C (Comparación): Diferentes extractos, fracciones o compuestos puros de *Ulva lactuca* comparados contra controles positivos (antibióticos) y negativos (vehículos)

O (Outcome/Resultados): Ejemplo: Tipo de compuestos bioactivos, medición cuantitativa de la actividad antibacteriana mediante concentración inhibitoria mínima (MIC), halos de inhibición, reducción de unidades formadoras de colonias (UFC) u otros parámetros de efectividad.

3.2. La población y la muestra

3.2.1 Características de la Población:

Todos los estudios primarios potencialmente elegibles que existen sobre la pregunta de investigación. Usualmente se desconoce el número total.

3.2.2 Delimitación de la población

La población objetivo de esta revisión sistemática estará conformada por estudios que hayan evaluado la actividad antibacteriana de extractos del alga verde *Ulva lactuca*.

3.2.3 Tipo de Muestra:

No aplica el concepto de muestra aleatoria o representativa.

Se pretende incluir el 100% de estudios disponibles que cumplan criterios de elegibilidad.

3.2.4 Tamaño de muestra:

No se calcula a priori, resulta del número de estudios elegibles que se logran identificar mediante la búsqueda sistemática.

En meta-análisis se recomienda un mínimo de 10 estudios.

3.2.4.1 Criterios de elegibilidad

Se aplicarán los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Artículos de investigación que evaluaron la actividad antibacteriana de extractos, fracciones o compuestos bioactivos aislados de *Ulva lactuca*

- Artículos de investigación que informen parámetros cuantitativos de efectividad antibacteriana
- Artículos de investigación publicados en los últimos 10 años
- Idiomas: inglés y español
- Utilización del gestor de búsqueda Google Académico.

Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, editoriales o cartas al editor
- Estudios en otras algas diferentes a *Ulva lactuca*
- Estudios sin datos originales
- Estudios que solo evaluaron actividad antifúngica, antiviral o antiparasitaria
- Estudios con errores metodológicos significativos

3.2.4.2 Búsqueda sistemática

Se realizarán búsquedas estructuradas en las siguientes bases de datos:

- PubMed
- Scopus
- Web of Science
- ScienceDirect
- ProQuest Central
- Springer Link
- Wiley Online Library
- Google Scholar

Utilizando ecuaciones de búsqueda con operadores booleanos y los conceptos clave de la pregunta PICO. Se aplicarán después los criterios de elegibilidad para conformar la base final de evidencia.

3.2.4.3 Análisis

La metodología PICO es una metodología de investigación que se utiliza para recopilar información precisa sobre un tema. El método PICO es un acrónimo de Poblacion-

Intervención-Comparación-resultados/Outcomes. Se utiliza para pasar de una pregunta genérica a una pregunta formulada de forma específica.

Las preguntas PICO funcionan como un filtro de información yendo de lo general a lo particular. Se parte de una pregunta general y, a medida que se avanza en la investigación, se van delimitando y acotando distintas partes de la pregunta principal en otras más pequeñas y específicas para obtener resultados más precisos.

El principal objetivo de las preguntas PICO es la recopilación de información precisa sobre un tema en concreto. Se emplean en investigaciones de ciencias de la salud y en trabajos de revisión sistemática.

3.2.4.4 Síntesis

Los resultados se presentaron mediante tablas, gráficos y diagrama de flujo PRISMA (Page et al., 2021) (Figura 5)

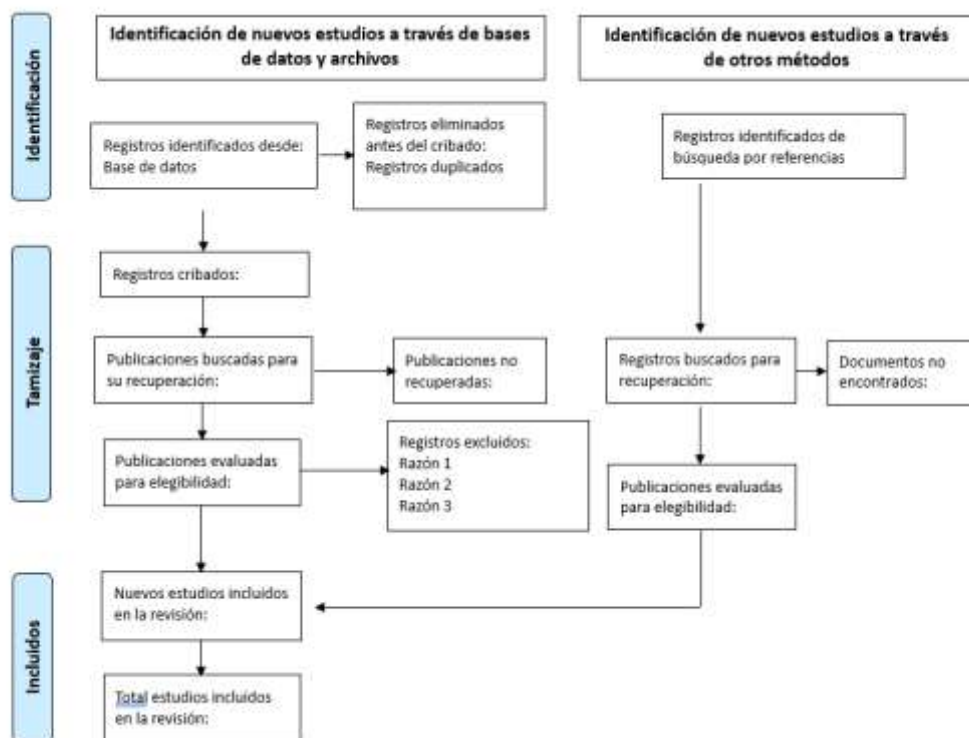


Figura 5. Ejemplo del Diagrama tipo PRISMA 2020 - (Page et al., 2021).

Se elaboro una discusión global, destacando los compuestos con mayor potencial antibacteriano demostrado. Las conclusiones incluyeron recomendaciones para futuras investigaciones.

3.3 Los métodos y las técnicas

Para llevar a cabo la revisión sistemática sobre la actividad antibacteriana de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*, se utilizaron las bases de datos académicas mencionadas de la siguiente manera:

1. Se construyeron ecuaciones de búsqueda con operadores booleanos y de proximidad utilizando los conceptos clave relevantes para el tema en cada base de datos.
2. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión definidos a los resultados de las búsquedas para conformar la base de evidencia.
3. Los estudios preseleccionados se analizaron en detalle para extraer en una tabla comparativa los datos cuantitativos y cualitativos más importantes como compuestos evaluados, actividad antibacteriana obtenida, posibles mecanismos de acción, etc.
4. Se sintetizo la información en tablas y gráficos que permitan identificar tendencias y patrones en los resultados.
5. Se elaboro una discusión global analizando críticamente los compuestos más prometedores y las principales líneas de investigación en curso y emergentes.
6. Se redactaron las conclusiones destacando los compuestos de *Ulva lactuca* con mayor potencial antibacteriano demostrado y brindando recomendaciones concretas para continuación de estudios.

3.4 Procesamiento estadístico de la información.

Dado que en la revisión sistemática realizada los estudios analizados sobre el potencial nutracéutico y aplicaciones de *Ulva lactuca* son principalmente de tipo cualitativo y no reportan datos cuantitativos como valores numéricos de concentraciones inhibitorias mínimas o halos de inhibición, el procesamiento estadístico de la información tiene limitaciones.

Al tratarse de una revisión sistemática cualitativa, el análisis de la información se basa en la interpretación conceptual y descriptiva de los resultados reportados en los diferentes estudios, más que en el procesamiento estadístico cuantitativo.

CAPÍTULO IV: Análisis e interpretación de resultados

4.1 Análisis de los resultados

Se realizó una búsqueda de las publicaciones en bases de datos indexadas sobre la especie *Ulva lactuca* con el fin de analizar el conocimiento existente sobre esta alga verde. La búsqueda se llevó a cabo inicialmente utilizando el término "*Ulva lactuca*" y se aplicaron filtros de fechas para identificar únicamente artículos de investigación originales publicados en revistas científicas revisadas por pares.



Gráfico 1. Publicaciones a nivel global de *Ulva lactuca* de 1900 al 2024.

Los datos (Gráfico 1) muestran la producción científica sobre *Ulva lactuca*, con una búsqueda con las palabras "*Ulva lactuca*" en el título de la investigación por períodos de 25 años desde 1900 hasta la actualidad. Se evidencia un marcado incremento exponencial en las últimas décadas.

De 1900 a 1925 se registraron sólo 2 publicaciones, reflejando un interés casi nulo inicialmente. De 1925 a 1950 se cuadruplicó la producción a 4 documentos en total, lo que sugiere un despertar temprano de la investigación. Se observa un mayor crecimiento de 1950 a 1975, cuando se publicaron 46 trabajos sobre esta alga, un promedio de 1,84 por año. A partir de este

período la producción empieza a acelerarse. De 1975 al 2000 se cuenta un total de 131 artículos, a un ritmo de 5,24 publicaciones anuales, casi 3 veces superior al lapso anterior.

Finalmente, en los últimos 24 años la generación de información se dispara sin precedentes a 1.140 documentos, con un promedio asombroso de 47,5 publicaciones por año, 9 veces mayor que entre 1975 y 2000. Este extraordinario incremento responde al interés global reciente en el potencial biotecnológico y económico de algas como *Ulva lactuca*.

En la búsqueda de publicaciones sobre *Ulva lactuca* específicamente en Ecuador, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, utilizando la condición de que los términos 'Ulva', 'lactuca' y 'Ecuador' estuvieran presentes en el título, resumen o palabras clave del documento. No se logró identificar ninguna publicación que cumpliera simultáneamente con estos tres criterios de búsqueda en las bases de datos consultadas.

Esto pone de manifiesto una brecha en la investigación nacional ecuatoriana respecto al estudio académico formal de esta alga mediante publicaciones. Al mismo tiempo, revela la necesidad de promover más trabajos de investigación locales sobre *Ulva lactuca*, aprovechando la riqueza de la flora marina del país para generar publicaciones científicas de calidad.

Se realizó una nueva búsqueda empleando las palabras clave 'Ulva', 'lactuca' y 'antibacterial' para identificar artículos científicos centrados en las propiedades antibacterianas y los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*. Se obtuvieron 59 publicaciones que cumplieron con estos criterios de búsqueda (Figura 6).

Estos estudios fueron analizados en profundidad para extraer los datos más relevantes (Tabla 1) y también en una explicación individual. La tabla recopila información sobre el autor principal, año de publicación, compuesto bioactivo evaluado y principales resultados de la actividad antibacteriana reportados.

Tabla 1. Utilización de la Metodología PICO para los artículos científicos relevantes.

<u>P (Población):</u>	<u>I (Intervención):</u>	<u>C (Comparación):</u>	<u>O (Resultados):</u>	<u>Autores</u>
Macroalga Ulva lactuca obtenida de un proveedor comercial.	Extracción de compuestos bioactivos (carotenoides y fenoles) mediante diferentes disolventes (agua, etanol, acetato de etilo y mezcla etanol/agua) y condiciones experimentales (tiempo, temperatura, proporción biomasa:disolvente).	Se comparó la eficiencia de extracción de carotenoides y fenoles totales entre los diferentes disolventes. También se comparó el efecto de las distintas condiciones experimentales sobre el contenido de carotenoides y fenoles, actividad antioxidante y rendimiento de extracción.	Como resultados principales se midieron el contenido de carotenoides y fenoles totales, la actividad antioxidante mediante el ensayo con DPPH y el rendimiento de la extracción. La mezcla etanol/agua 70:30 v/v fue el disolvente más eficiente. Las condiciones óptimas de extracción fueron 60°C, 3 horas, relación 1:10.	(Pappou et al., 2022)
Personas con diabetes tipo 2	Compuestos bioactivos de macroalgas marinas, como polifenoles, bromofenoles, polisacáridos sulfatados, fucoxantina, etc.	No aplica en <i>este caso</i> al ser un artículo de revisión (no hay grupo de comparación)	Efectos hipoglucemiantes, mejora de la sensibilidad a la insulina, inhibición de enzimas como α -glucosidasa y α -amidasa, activación de vías de señalización como AMPK y Akt, etc.	(Zhao et al, 2018)
Resina acrílica ortodóncica con alga verde Ulva lactuca adicionada.	Incorporación de diferentes concentraciones de Ulva lactuca (alga verde) a la resina acrílica ortodóncica y fotoactivación.	Resina acrílica con Ulva lactuca comparada con resina acrílica control <i>sin alga</i> , antes y después de fotoactivación. También se comparan diferentes concentraciones de alga agregada.	Actividad antimicrobiana, anti-biopelícula y anti-virulencia contra Streptococcus mutans. También propiedades mecánicas como resistencia a la flexión	(Pourhajbagher et al. 2021)
Macroalga verde Ulva lactuca.	Cultivo de U. lactuca en agua residual de digestión anaeróbica de lodos de plantas de tratamiento de aguas residuales ("reject water").	Crecimiento y capacidad de biorremediación de N y P de U. lactuca cultivada en "reject water" comparada con cultivos en fuentes de N inorgánico (NH ₄ ⁺ y NO ₃ ⁻). También se	Tasas de crecimiento, capacidad y eficiencia de biorremediación de N y P. Concentración de metales pesados en biomasa de algas.	(Sode et al., 2013)

comparan diferentes concentraciones de "reject water".

bacterias resistentes a los antibióticos carbapenémicos como Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Salmonella typhimurium; líneas celulares cancerosas HeLa y DLD-1	nanopartículas de hierro sintetizadas usando extractos de alga marina Ulva lactuca (UI-FeNPs)	sin comparador claro	actividad antibacteriana contra patógenos resistentes a múltiples fármacos, actividad anticancerígena contra líneas celulares HeLa y DLD-1	(Bensy et al., 2022)
macroalgas como plataforma de producción de vacunas y vehículo de administración de vacunas	ingeniería genética de macroalgas para producir proteínas recombinantes como antígenos virales, uso de compuestos bioactivos de macroalgas con propiedades inmunomoduladoras	no hay un comparador claro	expresión exitosa de proteínas recombinantes como el antígeno de superficie de la hepatitis B, factores de crecimiento de fibroblastos, activador de plasminógeno tisular; compuestos bioactivos de macroalgas con actividad inmunoestimulante; macroalgas como vehículo de administración de vacunas orales	(Trujillo et al., 2024)
Algas marinas (<i>Corallina officinalis</i> , <i>Ulva lactuca</i> y <i>Pterocladia capillacea</i>)	Extracción de polifenoles (compuestos fenólicos y flavonoides)	no hay un comparador claro	Contenido de polifenoles, actividad antibacteriana contra patógenos (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Vibrio fluvialis</i>)	(El-Gammal et al., 2024)

plantas
aromáticas
(Ocimum
basilicum,
Mentha
longifolia y
Salvia
officinalis)

Alga verde Ulva lactuca (lechuga de mar)	Compuestos bioactivos como polisacáridos, fibra dietética, proteínas, lípidos, pigmentos, etc.	no hay un comparador claro	Contenido nutricional, propiedades biofuncionales (antioxidante, antihiperlipidémica, anticancerígena, etc.), aplicaciones alimentarias y farmacéuticas	(Mohan et al., 2023)
Carcinoma hepatocelular	Polisacárido de Ulva lactuca (ULP)	no hay un comparador claro	Expresión de CD5L, activación de la cascada del complemento, inhibición del crecimiento tumoral	(Xu et al., 2024)
Alga verde Ulva y su polisacárido ulvan	Propiedades biológicas y aplicaciones del ulvan como inmunomodulador, antioxidante, antihiperlipidémico, antibacterial, antiviral, etc	no hay un comparador claro	Aplicaciones del ulvan en biomedicina, sistemas de administración de fármacos, industria alimentaria, acuicultura, agricultura y tratamiento de aguas residuales	(Anisha et al., 2023)
Macroalgas de los filos Rhodophyta y Chlorophyta y Ochrophyta del Sistema Arrecifal Veracruzano (SAV) en México	Extractos metanólicos de las macroalgas	no hay un comparador claro	Actividad antimicrobiana contra bacterias (Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella typhi, S. epidermidis) y levaduras (Candida albicans, C. glabrata, C. tropicalis)	(Avila-Romero et al., 2023)

Ulva (lechuga de mar)	Lactuca	Diferentes métodos de extracción de <i>compuestos</i> bioactivos como extracción asistida por ultrasonido, extracción asistida por microondas y extracción con líquidos presurizados.	No se proporciona una comparación específica.	Los compuestos bioactivos <i>extraídos de</i> Ulva Lactuca como polisacáridos, compuestos fenólicos, ácidos grasos, pigmentos, minerales y vitaminas muestran diversas actividades biológicas como actividad antioxidante, propiedades antiinflamatorias, efectos cardioprotectores, neuroprotección y mejora de la salud de la piel.	(Putra et al., 2024)
No se especifica una población. El artículo es una revisión sobre la producción de bioetanol a partir de macroalgas.		Uso de macroalgas, específicamente Ulva lactuca, como materia prima sostenible para la producción de bioetanol.	No se proporciona una comparación específica con otras intervenciones.	El uso de Ulva lactuca y otras macroalgas como fuente de biomasa para producir bioetanol de manera sostenible puede ayudar a reducir las emisiones de <i>gases</i> de efecto invernadero y la dependencia de los combustibles fósiles. Sin embargo, existen varios desafíos tecnológicos para implementar este proceso a gran escala.	(Ramachandra et al., 2020)
No se especifica una población en particular. El artículo es una revisión sobre productos naturales marinos de origen microbiano.		Extracción y análisis de polisacáridos sulfatados de las muestras de algas Ulva lactuca. Se emplean diferentes disolventes y condiciones de extracción.	Se comparan dos métodos de extracción, extracción convencional y extracción asistida por ultrasonido, para obtener los polisacáridos sulfatados.	La extracción asistida por ultrasonido durante 4 horas resultó en los mayores rendimientos de polisacáridos sulfatados a partir de las muestras de algas verdes (Ulva lactuca) y rojas. Los extractos de algas rojas mostraron	(Chattopadhyay et al., 2007)

mayor actividad
antioxidante.

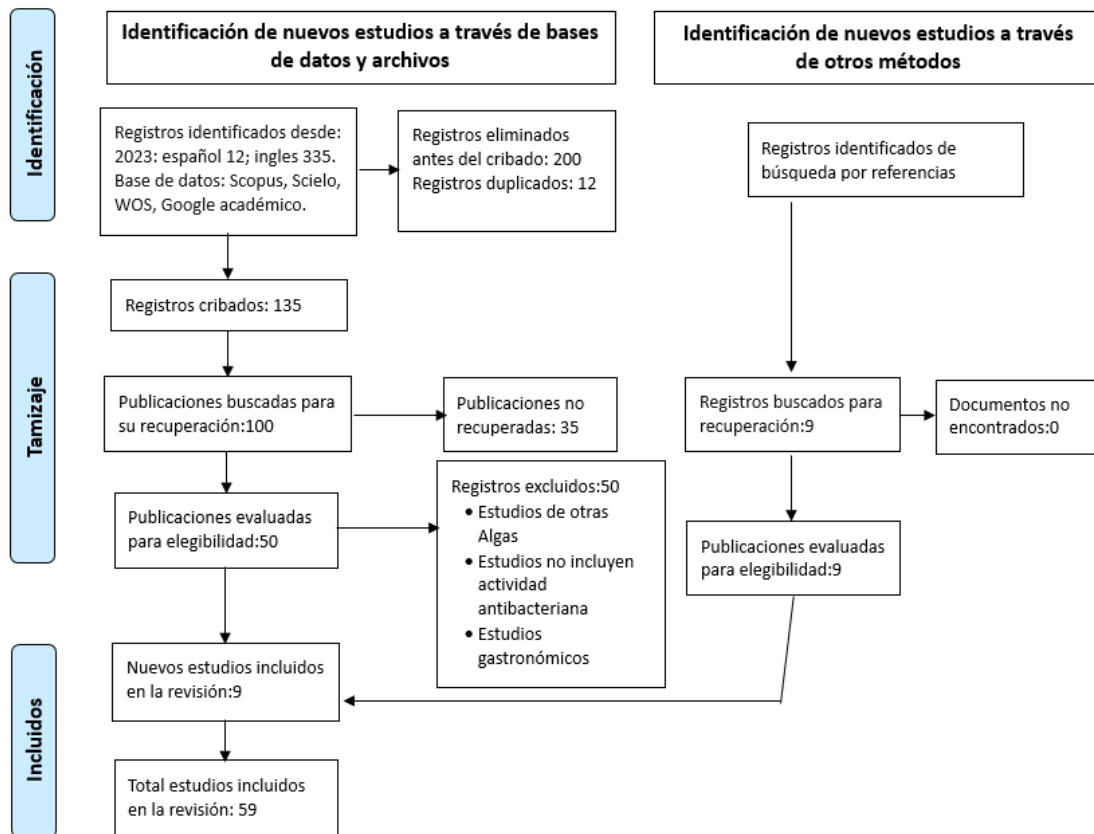


Figura 6. Diagrama de flujo Prisma 2020 con resultados.

4.2 Interpretación de los resultados

Ulva lactuca contiene diversos compuestos bioactivos que ofrecen posibles beneficios para la salud. Estos compuestos, incluidos polisacáridos, compuestos fenólicos, ácidos grasos, pigmentos, minerales y vitaminas exhiben diversas actividades biológicas, como efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores y cardiovasculares (Michalak & Chojnacka, 2015).

La extracción de estos compuestos bioactivos permite su utilización en el desarrollo de alimentos funcionales, nutraceuticos y productos farmacéuticos con posibles aplicaciones terapéuticas (Holt & Kraan, 2011).

La extracción de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* promueve la utilización sostenible de los recursos. Al ser una especie de macroalga de rápido crecimiento, *Ulva lactuca* se puede cultivar y cosechar de manera sostenible (Ramachandra y Hebbale, 2020). Al extraer compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*, podemos aprovechar el potencial de este abundante recurso sin agotar las reservas naturales. Esto apoya prácticas respetuosas con el medio ambiente y contribuye a la sostenibilidad de las industrias alimentaria, farmacéutica y cosmética (Chattopadhyay et al., 2007).

La extracción de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* ofrece valor comercial. La demanda de ingredientes naturales y funcionales con beneficios para la salud está creciendo en diversas industrias (Jiménez-López et al., 2021).

Al utilizar el ulvan compuesto bioactivo de *Ulva lactuca*, las empresas pueden desarrollar y ofrecer productos como suplementos dietéticos, alimentos funcionales, formulaciones para el cuidado de la piel y más. Esto crea nuevas oportunidades de mercado y productos de valor agregado que satisfacen la creciente demanda de ingredientes naturales y beneficiosos por parte de los consumidores. Además, la extracción de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* contribuye a promover las industrias de origen marino. Fomenta la inversión en tecnologías de cultivo, procesamiento y extracción de algas (Imhoff et al., 2011).

Esto, a su vez, conduce a la creación de empleo, el crecimiento económico y la diversificación de las comunidades costeras. Aprovechando el potencial de *Ulva lactuca*, las industrias marinas pueden florecer, beneficiando tanto a las economías locales como a la industria en general. La extracción de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* fomenta la investigación y la innovación. Permite a los científicos e investigadores estudiar la composición química, la bioactividad y las aplicaciones potenciales de estos compuestos (Bhatnagar & Kim, 2010).

La investigación de *Ulva lactuca* puede conducir al descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas, el desarrollo de nuevos métodos de extracción y avances en los campos de la

biotecnología y las ciencias farmacéuticas. La investigación e innovación continuas en esta área pueden ampliar aún más nuestra comprensión del potencial bioactivo de *Ulva lactuca* y abrir vías de mejora y desarrollo de nuevos productos. La extracción de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* es importante debido a sus posibles beneficios para la salud, la utilización sostenible de recursos, el valor comercial, la promoción de industrias marinas y las oportunidades de investigación e innovación. Aprovechando los compuestos bioactivos presentes en *Ulva lactuca*, podemos contribuir a los avances en la salud humana, las prácticas sostenibles, el crecimiento económico y el conocimiento científico.

4.2.1 Compuestos bioactivos *Ulva lactuca*

Ulva lactuca es un alga verde reconocida por su abundancia y diversidad de compuestos bioactivos. Estos compuestos abarcan un espectro de polisacáridos, compuestos fenólicos, ácidos grasos, pigmentos, minerales y vitaminas, que contribuyen colectivamente a su potencial nutricional y terapéutico. Comprender los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* es esencial para explorar su potencial terapéutico y desbloquear sus numerosas posibilidades. Esta breve introducción proporciona una descripción general de los compuestos bioactivos que se encuentran en *Ulva lactuca*, destacando su importancia y su impacto potencial en la salud y el bienestar humanos.

4.2.1.1 Polisacáridos

Los polisacáridos son una clase importante de compuestos bioactivos que se encuentran en *Ulva lactuca*. Estos polisacáridos exhiben diversas actividades biológicas y han llamado la atención por sus posibles beneficios para la salud. Los polisacáridos presentes en *Ulva lactuca* se pueden clasificar en diferentes tipos según sus componentes y enlaces de azúcar (Lahaye & Robic, 2007).

Los principales tipos de polisacáridos identificados en *Ulva lactuca* incluyen ulvanos, celulosa y polisacáridos sulfatados (Abou El Azm et al., 2019). Los ulvanos son los principales polisacáridos que se encuentran en *Ulva lactuca* y se caracterizan por su alto contenido de ramnosa, xilosa y ácido glucurónico (Yaich et al., 2017). Estos polisacáridos tienen una estructura única con patrones de ramificación complejos y modificaciones de sulfatación. Los ulvans han demostrado diversas actividades biológicas, como propiedades antioxidantes, anticoagulantes e inmunomoduladoras (Guidara et al., 2021).

Ulva lactuca contiene celulosa como uno de sus principales componentes polisacáridos. La celulosa es un polisacárido lineal compuesto por unidades repetidas de glucosa unidas por enlaces glicosídicos β -1,4 (Azeem et al., 2017). Es el polisacárido más abundante que se encuentra en la naturaleza y sirve como componente estructural en las paredes celulares de plantas y algas. En *Ulva lactuca*, la celulosa proporciona resistencia y rigidez a las paredes celulares de las algas, contribuyendo a su integridad estructural general (Ghassemi et al., 2021). Las moléculas de celulosa están organizadas en microfibrillas, fibras largas e insolubles que forman una red dentro de la pared celular. Esta red de microfibrillas de celulosa da a las células de las algas su forma y soporte mecánico.

La celulosa proporciona soporte estructural a las algas y es conocida por su alta resistencia a la degradación enzimática. Los polisacáridos sulfatados también se encuentran en *Ulva lactuca* y se caracterizan por tener grupos sulfato unidos a las moléculas de azúcar (Chattopadhyay et al., 2007). Estos polisacáridos exhiben una variedad de propiedades bioactivas, que incluyen actividades anticoagulantes, antivirales y antioxidantes (Wang et al., 2014).

La composición específica y los patrones de sulfatación de estos polisacáridos sulfatados pueden variar entre las muestras de *Ulva lactuca*. La composición y estructura de los polisacáridos en *Ulva lactuca* pueden verse influenciadas por varios factores, incluidas las condiciones ambientales, la etapa de crecimiento y los métodos de extracción (Yaich et al., 2014).

Técnicas analíticas como la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se utilizan comúnmente para analizar la composición y las características estructurales de estos polisacáridos. Hassan et al. (2011) sugieren que los polisacáridos de *Ulva lactuca* poseen propiedades antioxidantes, lo que ayuda a eliminar los radicales libres y proteger las células del daño oxidativo. También muestra efectos antiinflamatorios al modular las respuestas inflamatorias en el cuerpo (Zhu et al., 2017).

Además, se ha demostrado que estos polisacáridos tienen propiedades anticoagulantes, lo que los convierte en candidatos potenciales para aplicaciones en la salud cardiovascular y la prevención de trombosis (Guidara et al., 2021). Los polisacáridos de *Ulva lactuca* exhiben

actividad antiviral contra ciertos virus, lo que podría contribuir a su uso en el desarrollo de fármacos antivirales (Hans et al., 2021).

Los polisacáridos de *Ulva lactuca* también se han mostrado prometedores para promover la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos, lo que los hace valiosos en el cuidado de heridas y la ingeniería de tejidos (Hussein et al., 2015).

Además, se han investigado los efectos inmunomoduladores de los polisacáridos de *Ulva lactuca*, lo que sugiere su potencial para regular las respuestas inmunitarias y mejorar la función del sistema inmunológico (Fumanal et al., 2020). Esto podría tener implicaciones para apoyar la salud inmune y combatir diversas enfermedades. En general, los polisacáridos presentes en *Ulva lactuca* tienen un potencial significativo para diversas aplicaciones en medicina, alimentos funcionales y biotecnología. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente sus mecanismos de acción y explorar sus aplicaciones prácticas en diferentes industrias.

4.2.1.2 Compuestos fenólicos

Ulva lactuca contiene varios compuestos fenólicos que contribuyen a su bioactividad y posibles beneficios para la salud (Mohán et al., 2023). Los compuestos fenólicos son metabolitos secundarios que se encuentran en plantas y algas conocidas por sus propiedades antioxidantes y diversos efectos fisiológicos. Si bien la composición exacta y las concentraciones de compuestos fenólicos en *Ulva lactuca* pueden variar dependiendo de factores como la especie, la ubicación geográfica y las condiciones ambientales (Øverland et al., 2019), aquí hay algunos compuestos fenólicos comúnmente identificados que se encuentran en *Ulva lactuca*:

La quercetina, el kaempferol y la apigenina se encuentran entre los flavonoides identificados en *Ulva lactuca* (Tanna et al., 2019). Estos compuestos se caracterizan por su estructura polifenólica, formada por dos anillos aromáticos (A y B) conectados por un puente de tres carbonos (C) y varios sustituyentes. Las estructuras químicas específicas de estos flavonoides contribuyen a sus diversas actividades biológicas. La quercetina es un flavonoide muy conocido con propiedades antioxidantes. Muestra una vigorosa actividad eliminadora de radicales libres, lo que ayuda a proteger las células y los tejidos contra el daño oxidativo

causado por especies reactivas de oxígeno (Del Mondo et al., 2021). La quercetina también se asocia con efectos antiinflamatorios, protección cardiovascular y posible actividad anticancerígena (Olasehinde et al., 2019).

Pappou et al. (2022) mostraron resultados notables en su estudio, revelando que el extracto exhibió el contenido fenólico total más alto con 1,807 mg GAE/g de biomasa. Esto indica una concentración sustancial de compuestos fenólicos en este extracto en particular. El valor IC50 también fue notablemente bajo con 0,227 g de biomasa/ml de disolvente. El valor IC50 representa la mitad de la concentración inhibitoria máxima y el valor bajo implica un potente efecto inhibitorio. Estos hallazgos subrayan la bioactividad potencial y las propiedades inhibitorias del extracto de *Ulva lactuca* obtenido en las condiciones especificadas del estudio.

Kaempferol es otro flavonoide que se encuentra en *Ulva lactuca*. Ha sido reconocido por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Tanna et al., 2019). Kaempferol ha sido estudiado por sus posibles beneficios para la salud, incluido su papel en la reducción del riesgo de enfermedades crónicas como el cáncer, los trastornos cardiovasculares y las afecciones neurodegenerativas (Cotas et al., 2020). La apigenina es un flavonoide conocido por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Se ha investigado por su papel potencial en la prevención y el tratamiento del cáncer debido a su capacidad para inducir la apoptosis (muerte celular) e inhibir la proliferación de células cancerosas (Puthanveetil et al., 2021; Tanna et al., 2019).

La apigenina también tiene propiedades neuroprotectoras y ansiolíticas prometedoras (Münch et al., 2015). La presencia de estos flavonoides en *Ulva lactuca* sugiere que esta alga puede poseer varios beneficios para la salud. Las actividades antioxidantes y antiinflamatorias de los flavonoides pueden ayudar a proteger contra el estrés oxidativo y la inflamación, implicados en el desarrollo de enfermedades crónicas.

Además, los posibles efectos promotores de la salud de los flavonoides de *Ulva lactuca* se extienden más allá de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Estos compuestos han sido estudiados por sus actividades antimicrobianas, antivirales y antialérgicas. También pueden proteger el sistema cardiovascular, la modulación del sistema inmunológico y posibles propiedades anticancerígenas.

También se han identificado taninos, una clase de compuestos polifenólicos, en *Ulva lactuca*. Los taninos se caracterizan por su capacidad para unirse a proteínas y otras macromoléculas, formando complejos y precipitados (Kumar et al., 2021). Son conocidos por su sabor astringente y se han utilizado tradicionalmente en diversas industrias, incluidas la medicina, la alimentación y el curtido (Galgano et al., 2021). En *Ulva lactuca*, los taninos contribuyen a la capacidad antioxidante general de las algas (Abirami y Kowsalya, 2011). Estos compuestos poseen fuertes propiedades antioxidantes, lo que les permite eliminar los radicales libres y proteger las células del daño oxidativo. El estrés oxidativo está implicado en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, incluidos trastornos cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas y cáncer (Sharifi-Rad et al., 2023). La actividad antioxidante de los taninos puede ayudar a mitigar el estrés oxidativo y reducir el riesgo de este tipo de enfermedades.

La presencia de estos compuestos fenólicos en *Ulva lactuca* sugiere su potencial como fuente de antioxidantes naturales y otros compuestos bioactivos. Estos compuestos tienen varios beneficios para la salud, incluida la reducción de la inflamación por estrés oxidativo y la protección contra enfermedades crónicas. Sin embargo, la composición y las concentraciones específicas de los compuestos fenólicos de *Ulva lactuca* pueden variar y se necesita más investigación para comprender plenamente su bioactividad y sus posibles aplicaciones terapéuticas.

4.2.1.3 Ácidos grasos

Ulva lactuca también contiene varios ácidos grasos, lo que contribuye a su valor nutricional y posibles beneficios para la salud (Pangestuti et al., 2021). Los ácidos grasos son componentes esenciales de los lípidos y desempeñan funciones importantes en la salud y el metabolismo humanos. La composición específica y las concentraciones de ácidos grasos en *Ulva lactuca* también pueden variar según la especie, la ubicación geográfica y las condiciones ambientales.

Ulva lactuca también contiene ácidos grasos omega-6, como el ácido linoleico (LA) y el ácido gamma-linolénico (GLA) (Gupta y Gupta, 2020). Los ácidos grasos omega-6 son esenciales para mantener las membranas celulares sanas, regular la inflamación y favorecer el bienestar general. Valério Filho et al. (2023) realizaron un análisis exhaustivo de la composición de ácidos grasos en *Ulva lactuca*, revelando cantidades significativas de varios ácidos grasos. El ácido palmítico (16:0) es un componente principal, constituyendo el 21,51 %, mientras que el

ácido oleico (18:1n9c) aporta el 10,60 % como ácido graso monoinsaturado. También son componentes destacables el ácido linolelaídico (18:2n6t) y el ácido α -linoleico (18:3n3). El ácido palmítico, un ácido graso saturado, forma una parte sustancial del perfil de ácidos grasos de *Ulva lactuca*.

Además, el ácido graso omega-3, el ácido eicosapentaenoico, es del 1,67 %. Esta amplia gama de ácidos grasos, que abarca tipos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, subraya la riqueza nutricional y los posibles beneficios para la salud de *Ulva lactuca*.

La presencia de estos ácidos grasos en *Ulva lactuca* sugiere su potencial como fuente dietética de ácidos grasos esenciales. Los ácidos grasos omega-3, en particular, son muy apreciados por sus beneficios para la salud. Sin embargo, es esencial tener en cuenta que la composición específica y las concentraciones de ácidos grasos en *Ulva lactuca* pueden variar, y se necesita más investigación para comprender completamente su perfil nutricional y sus posibles efectos sobre la salud.

4.2.1.4 Pigmentos de *Ulva lactuca*

La macroalga marina *Ulva lactuca* posee una amplia gama de pigmentos que son responsables de su coloración distintiva y sus posibles ventajas fisiológicas. Los pigmentos de *Ulva lactuca* son responsables del tono verde vivo que muestra este organismo. La composición y concentraciones de pigmentos en *Ulva lactuca* exhiben variabilidad dependiendo de la especie, la ubicación geográfica y las condiciones ambientales. No obstante, se han identificado consistentemente varios pigmentos en *Ulva lactuca*.

Las clorofilas sirven como pigmentos principales en la fotosíntesis y desempeñan un papel crucial en la absorción de la energía luminosa. La especie *Ulva lactuca* posee los pigmentos clorofila a y clorofila b, que cumplen funciones vitales en el proceso de la fotosíntesis, facilitando la conversión de la radiación solar en energía química (Mhatre et al., 2018).

Los antioxidantes pueden funcionar como eliminadores de radicales libres, contribuyendo así a salvaguardar la integridad celular y tisular contra el daño oxidativo. Los antioxidantes son esenciales para preservar el bienestar celular y tienen varias ventajas para la salud, como mitigar la susceptibilidad a enfermedades crónicas (Rizkiyah et al., 2022).

Ulva lactuca posee carotenoides como categoría adicional de pigmentos (Falcioni et al., 2022). Las algas son responsables de la manifestación de tonos amarillos a naranjas (Vafaei et al., 2022). *Ulva lactuca* contiene varios carotenoides, como betacaroteno, luteína y zeaxantina (Pereira da Costa y Campos Miranda-Filho, 2020).

La identificación de clorofilas y carotenoides en *Ulva lactuca* subraya las posibles ventajas fisiológicas relacionadas con la ingestión de esta macroalga marina. Los pigmentos presentes en *Ulva lactuca* no solo realzan su coloración viva, sino que también brindan defensa antioxidante y promueven múltiples facetas del bienestar, como la funcionalidad celular, la salud ocular y el refuerzo del sistema inmunológico. Se requiere investigación adicional para comprender de manera integral la biodisponibilidad y las ramificaciones precisas para la salud de estos pigmentos que se encuentran en *Ulva lactuca* y profundizar en su posible utilización en alimentos funcionales, nutraceuticos y productos farmacéuticos.

4.2.1.5 Técnicas de extracción de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*

Se necesitan técnicas de extracción eficientes para obtener altos rendimientos y preservar la bioactividad al extraer compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*. Para este objetivo se han utilizado diversas técnicas de extracción, que abarcan tanto enfoques tradicionales como metodologías más sofisticadas. Las siguientes metodologías de extracción se emplean con frecuencia para la recuperación de compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*:

Se han empleado diferentes métodos de extracción para extraer compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* y otras especies de algas. Estos métodos incluyen la extracción asistida por ultrasonido (EAU), la extracción asistida por microondas (MAE) y la extracción con líquido presurizado (PLE). La Tabla 2 muestra el resumen de los diferentes métodos de extracción de *Ulva lactuca*.

Tabla 2. El resumen de los diferentes métodos de extracción de *Ulva lactuca*

Método de extracción	Resultados clave	Desventajas	Autores
Extracción asistida por ultrasonido (EAU)	Mejora del rendimiento de extracción y composición de antioxidantes y compuestos fenólicos.	Alto costo del equipo	(Kidgell et al., 2019)
	Parámetros influenciados: disolvente de extracción, tiempo y temperatura.	Penetración limitada en materiales vegetales densos.	(Abou Elmaaty et al., 2022)
	Extracción mejorada de carotenoides y compuestos fenólicos.		
Extracción asistida por microondas (MAE)	Fuerte actividad antioxidante de extractos de <i>Ulva Lactuca</i> evaluada mediante ensayos DPPH y ABTS.	Puede provocar un sobrecalentamiento de la muestra.	(Putra et al., 2023)
	Efectos protectores contra el estrés oxidativo <i>in vitro</i> :	Tipo limitado de disolvente (principalmente adecuado para disolventes polares)	
	Parámetros influenciados: tiempo de extracción, potencia, relación agua-materia prima y pH.		
Extracción de Líquidos Presurizados (PLE)	Extracción de lípidos y otros compuestos bioactivos.	Alto costo del equipo	
	Altas actividades antioxidantes y antimicrobianas de los extractos de <i>Fucus vesiculosus</i> .	Requiere equipo de alta presión.	
	Selectividad del disolvente de acetato de etilo para enriquecer ácidos grasos de cadena larga con relaciones deseables ω -6/ ω -3	Mayor costo de seguridad	

4.2.1.6 Aplicación en salud de los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*.

Ulva lactuca contiene varios compuestos bioactivos asociados con posibles beneficios para la salud. Algunas de las aplicaciones en salud de los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca* incluyen:

1. **Actividad antioxidante:** *Ulva lactuca* es rica en antioxidantes, como compuestos fenólicos y carotenoides, que pueden ayudar a neutralizar los radicales libres dañinos en el cuerpo y proteger las células del daño oxidativo (Yuvaraj, 2013). Los antioxidantes se han relacionado con la reducción del riesgo de enfermedades crónicas, incluidas enfermedades cardiovasculares, cáncer y trastornos neurodegenerativos.
2. **Propiedades antiinflamatorias:** Kaempferol en *Ulva lactuca* ha demostrado efectos antiinflamatorios en varios estudios (Margret et al., 2009). La inflamación es un factor subyacente común en muchas enfermedades crónicas y las propiedades antiinflamatorias de los compuestos de *Ulva lactuca* pueden contribuir a reducir la inflamación y las afecciones de salud relacionadas.
3. **Potencial anticancerígeno:** Acharya et al. (2022) indicaron que los extractos de *Ulva lactuca* exhiben posibles propiedades anticancerígenas. Los compuestos bioactivos de *Ulva lactuca*, como los polisacáridos y los florotaninos, han demostrado efectos inhibidores sobre el crecimiento y la proliferación de células cancerosas en estudios preclínicos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para explorar su eficacia y seguridad para el tratamiento del cáncer.
4. **Efectos inmunomoduladores:** los extractos de *Ulva lactuca* contienen una gran cantidad de ácidos grasos que se ha demostrado que modulan el sistema inmunológico al mejorar la actividad de las células inmunitarias y la producción de citoquinas (Liu et al., 2019). Estos efectos inmunomoduladores pueden contribuir a mejorar la función inmune, reduciendo potencialmente el riesgo de infecciones y promoviendo la salud general.

5. Efectos antiobesidad y antidiabéticos: BelHadj et al. (2013) descubrieron que los extractos de *Ulva lactuca* pueden beneficiar el control de la obesidad y la diabetes. Los componentes de *Ulva lactuca* han demostrado propiedades contra la obesidad al inhibir la adipogénesis y promover el metabolismo de los lípidos. Además, han demostrado potencial para mejorar el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, lo que indica efectos antidiabéticos.

CAPÍTULO V: Conclusiones y Recomendaciones

5.1 Conclusiones

Se identificó que los principales compuestos activos encontrados en extractos del alga verde *Ulva lactuca* son polisacáridos, compuestos fenólicos, ácidos grasos, pigmentos, minerales, vitaminas, flavonoides, taninos y ácidos grasos que le proporcionan actividad antibacteriana, así como actividad biológica para ser usadas en diferentes áreas de la biotecnología.

La mezcla etanol/agua 70:30 %v/v, 60°C, 3 horas de extracción y una relación 1:10 de biomasa/solvente, permitió un máximo rendimiento de compuestos antibacterianos.

En los estudios encontrados, los extractos de *U. lactuca* evidenciaron una potente acción inhibitoria contra bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*) y Gram negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio fluviales* y *Salmonella*). Esto abre una prometedora línea de investigación sobre nuevos agentes antimicrobianos de origen natural para controlar estos patógenos.

Se requieren más estudios estandarizando protocolos que aseguren la reproducibilidad y permitan determinar la seguridad y efectos a largo plazo en humanos. Sin embargo, *U. lactuca* constituye un reservorio de metabolitos bioactivos con aplicación médica, nutracéutica e industrial.

5.2 Recomendaciones

- Establecer protocolos de extracción estandarizados y optimizados para *Ulva Lactuca* a través de más investigación.
- Caracterizar completamente la variedad de compuestos bioactivos en *Ulva Lactuca* utilizando técnicas analíticas avanzadas.
- Explorar formulaciones y sistemas de administración innovadores para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de los compuestos.
- Realizar más estudios preclínicos y ensayos clínicos para validar los mecanismos de acción y beneficios para la salud.
- Desarrollar enfoques de cultivo y extracción rentables y ambientalmente amigables para respaldar la producción a gran escala.
- Crear asociaciones entre la academia y la industria para traducir el conocimiento sobre *Ulva Lactuca* en productos comerciales.
- Establecer pautas regulatorias para garantizar la calidad, seguridad y etiquetado adecuado de los productos derivados de *Ulva Lactuca*.

Bibliografía

- Abirami, RG y Kowsalya, S. (2011). Potenciales nutritivos y nutracéuticos de la biomasa de algas *Ulva lactuca* y *Kappaphycus alvarezii*. *Nong Ye Ke Xue Yu Ji Shu* , 5 (1).
- Abou El Azm, N., Fleita, D., Rifaat, D., Mpingirika, E. Z., Amleh, A., & El-Sayed, M. M. H. (2019). Production of bioactive compounds from the sulfated polysaccharides extracts of *Ulva lactuca*: Post-extraction enzymatic hydrolysis followed by ion-exchange chromatographic fractionation. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(11), 2132. <https://doi.org/10.3390/molecules24112132>
- Abou Elmaaty, T., Sayed-Ahmed, K., Elsisy, H., & Magdi, M. (2022). Optimization of extraction of natural antimicrobial pigments using supercritical fluids: A review. *Processes* (Basel, Switzerland), 10(10), 2111. <https://doi.org/10.3390/pr10102111>
- Acharya, D., Satapathy, S., Yadav, KK, Somu, P. y Mishra, G. (2022). Evaluación sistémica del mecanismo de citotoxicidad en células HCT-116 de cáncer de colon humano de nanopartículas de plata sintetizadas utilizando extracto de alga marina *Ulva lactuca*. *Revista de materiales y polímeros inorgánicos y organometálicos* , 1-10.
- AlgaeBase. (2024). *Ulva lactuca* Linnaeus, 1753. Revisado: 13 enero 2024. https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=39
- Amaning Danquah, C., Minkah, P. A. B., Osei Duah Junior, I., Amankwah, K. B., & Somuah, S. O. (2022). Antimicrobial compounds from microorganisms. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(3), 285. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030285>
- Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in microbiology*, 1, 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- Andersson, D. I., & Hughes, D. (2014). Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews. Microbiology*, 12(7), 465–478. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>

- Andrews, J. M. (2001). Determination of minimum inhibitory concentrations. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(suppl_1), 5–16.
https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.5
- Anisha, G. S., Augustianath, T., Padmakumari, S., Singhania, R. R., Pandey, A., & Patel, A. K. (2023). Ulvan from green macroalgae: Bioactive properties advancing tissue engineering, drug delivery systems, food industry, agriculture and water treatment. *Bioresource Technology Reports*, 22, 101457.
<https://doi.org/10.1016/j.biteb.2023.101457>
- Appeltans, W., Ahyong, S. T., Anderson, G., Angel, M. V., Artois, T., Bailly, N., Bamber, R., Barber, A., Bartsch, I., Berta, A., Błażewicz-Paszkowycz, M., Bock, P., Boxshall, G., Boyko, C. B., Brandão, S. N., Bray, R. A., Bruce, N. L., Cairns, S. D., Chan, T.-Y., ... Costello, M. J. (2012). The magnitude of global marine species diversity. *Current Biology: CB*, 22(23), 2189–2202.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.09.036>
- Ardita, N. F., Mithasari, L., Untoro, D., & Salasia, S. I. O. (2021). Potential antimicrobial properties of the *Ulva lactuca* extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected wounds: A review. *Veterinary World*, 14(5), 1116–1123.
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1116-1123>
- Avila-Romero, M., García-Bores, A. M., Garduño-Solorzano, G., Avila-Acevedo, J. G., Serrano-Parrales, R., Orozco-Martínez, J., Meraz-Martínez, S., Peñalosa-Castro, I., Estrella-Parra, E. A., Valencia-Quiroz, I., & Hernandez-Delgado, T. (2023). Antimicrobial activity of some macroalgae of the Veracruzano Reef System (SAV), Mexico. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30, 103496.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103496>
- Azeem, M., Batool, F., Iqbal, N., & Ikram-ul-Haq. (2017). Algal-Based Biopolymers. En K. M. Zia, M. Zuber, & M. Ali (Eds.), *Algae Based Polymers, Blends, and Composites* (pp. 1–31). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812360-7.00001-X>
- Baharfar, R., Azimi, R., & Mohseni, M. (2015). Antioxidant and antibacterial activity of flavonoid-, polyphenol- and anthocyanin-rich extracts from *Thymus kotschyanus*

- boiss & hohen aerial parts. *Journal of Food Science and Technology*, 52(10), 6777–6783. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1752-0>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Barreto, G. de A., Cerqueira, J. C., Reis, J. H. de O., Hodel, K. V. S., Gama, L. A., Anjos, J. P., Minafra-Rezende, C. S., Andrade, L. N., Amaral, R. G., Pessoa, C. do Ó., Luciano, M. C. dos S., Barbosa, J. D. V., Umsza-Guez, M. A., & Machado, B. A. S. (2022). Evaluation of the potential of Brazilian red Propolis extracts: An analysis of the chemical composition and biological properties. *Applied Sciences (Basel, Switzerland)*, 12(22), 11741. <https://doi.org/10.3390/app122211741>
- BelHadj, S., Hentati, O., Elfeki, A., & Hamden, K. (2013). Inhibitory activities of *Ulva lactuca* polysaccharides on digestive enzymes related to diabetes and obesity. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 119(2), 81–87. <https://doi.org/10.3109/13813455.2013.775159>
- Bensy, A. D. V., Christobel, G. J., Muthusamy, K., Alfarhan, A., Anantharaman, P. (2022). Green synthesis of iron nanoparticles from *Ulva lactuca* and bactericidal activity against enteropathogens. *Journal of King Saud University-Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.101888>
- Berghe, V.a. and vlietinck, A.j. (1991) Screening Methods for Antibacterial and Antiviral Agents from Higher Plants. *Methods for biochemistry*, 6, 47-68. - references - scientific research publishing. (s/f). Scirp.org. Recuperado el 17 de enero de 2024, de <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2335338>
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews. Microbiology*, 13(1), 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13(1), 42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>

- Blunt, J. W., Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., & Prinsep, M. R. (2021). Marine natural products. *Natural product reports*, 38(1), 130-245. <https://doi.org/10.1039/D0NP00089B>
- Blunt, J. W., Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., & Prinsep, M. R. (2018). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 35(1), 8–53. <https://doi.org/10.1039/c7np00052a>
- Bonev, B., Hooper, J., & Parisot, J. (2008). Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), 1295–1301. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn090>
- Brodie, J., Maggs, C.a. & John, D.m. (eds), 2007, Green Seaweeds of Britain and Ireland. (s/f). Org.uk. Recuperado el 13 de enero de 2024, de <https://www.bioinfo.org.uk/html/b149333.htm>
- Bussmann, R. W., Malca-García, G., Glenn, A., Sharon, D., Chait, G., Díaz, D., Pourmand, K., Jonat, B., Somogy, S., Guardado, G., Aguirre, C., Chan, R., Meyer, K., Kuhlman, A., Townesmith, A., Effio-Carbajal, J., Frías-Fernandez, F., & Benito, M. (2010). Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.048>
- Chattopadhyay, K., Mandal, P., Lerouge, P., Driouich, A., Ghosal, P., & Ray, B. (2007). Sulphated polysaccharides from Indian samples of *Enteromorpha compressa* (Ulvales, Chlorophyta): Isolation and structural features. *Food Chemistry*, 104(3), 928–935. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.12.048>
- Codina, L. (2020). Cómo hacer revisiones bibliográficas tradicionales o sistemáticas utilizando bases de datos académicas. *Revista ORL*, 11(2), 139–153. <https://doi.org/10.14201/orl.22977>
- Conly, J. M., & Johnston, B. L. (2005). Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale [The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology]*, 16(3), 159–160. <https://doi.org/10.1155/2005/892058>

- Cos, P., Vlietinck, A. J., Berghe, D. V., & Maes, L. (2006). Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(3), 290–302. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003>
- Costa, D. y Miranda-Filho, KC (2020). El uso de pigmentos carotenoides como aditivos alimentarios para organismos acuáticos y sus funciones funcionales. *Rev Aquac* 12 (3): 1567-1578.
- Cotas, J., Leandro, A., Monteiro, P., Pacheco, D., Figueirinha, A., Gonçalves, A. M. M., da Silva, G. J., & Pereira, L. (2020). Seaweed phenolics: From extraction to applications. *Marine Drugs*, 18(8), 384. <https://doi.org/10.3390/md18080384>
- Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
- Dahms, H., & Dobretsov, S. (2017). Antifouling compounds from marine macroalgae. *Marine Drugs*, 15(9), 265. <https://doi.org/10.3390/md15090265>
- De Jesus Raposo, M. F., de Morais, R. M. S. C., & de Morais, A. M. B. (2015). Emergent sources of prebiotics: seaweeds and microalgae. *Marine drugs*, 13(10), 2769-2801. <https://doi.org/10.3390/md14020027>
- Del Mondo, A., Smerilli, A., Ambrosino, L., Albin, A., Noonan, D. M., Sansone, C., & Brunet, C. (2021). Insights into phenolic compounds from microalgae: structural variety and complex beneficial activities from health to nutraceuticals. *Critical Reviews in Biotechnology*, 41(2), 155–171. <https://doi.org/10.1080/07388551.2021.1874284>
- Delcour, A. H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta. Proteins and Proteomics*, 1794(5), 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005>
- Demain, A. L., & Sanchez, S. (2009). Microbial drug discovery: 80 years of progress. *The Journal of antibiotics*, 62(1), 5-16. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.16>

- Desbois, A. P., & Smith, V. J. (2010). Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 85(6), 1629–1642. <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2355-3>
- Desriac, F., Jégou, C., Balnois, E., Brillet, B., Chevalier, P., & Fleury, Y. (2013). Antimicrobial peptides from marine Proteobacteria. *Marine Drugs*, 11(10), 3632–3660. <https://doi.org/10.3390/md11103632>
- Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 160–201. <https://doi.org/10.1128/cmr.00037-09>
- Ebada, S., Edrada, R., Lin, W. *et al.* 2008. Methods for isolation, purification and structural elucidation of bioactive secondary metabolites from marine invertebrates. *Nat Protoc* 3, 1820–1831 (2008). <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.182>
- Ejim, L., Farha, M. A., Falconer, S. B., Wildenhain, J., Coombes, B. K., Tyers, M., Brown, E. D., & Wright, G. D. (2011). Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. *Nature Chemical Biology*, 7(6), 348–350. <https://doi.org/10.1038/nchembio.559>
- El-Gammal, M.I., Abou-Dobara, M.I., Ibrahim, H.A.H., Abdulhafith, S.A., & Okbah, M.A. (2024). Polyphenols in selected marine algae and aromatic herbs with antimicrobial properties: A comparative study. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*. <https://doi.org/10.1016/j.ejar.2023.12.006>
- Emer Shannon & Nissreen Abu-Ghannam (2019) Seaweeds as nutraceuticals for health and nutrition, *Phycologia*, 58:5, 563-577, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00318884.2019.1640533>
- Eom, SH., Kim, YM. & Kim, SK. (2013) Marine bacteria: potential sources for compounds to overcome antibiotic resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 97, 4763–4773. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-4905-y>
- Falcioni, R., Moriwaki, T., Gibin, M. S., Vollmann, A., Pattaro, M. C., Giacomelli, M. E., Sato, F., Nanni, M. R., & Antunes, W. C. (2022). Classification and prediction by pigment content in lettuce (*Lactuca sativa* L.) varieties using machine learning and

ATR-FTIR spectroscopy. *Plants*, 11(24), 3413.

<https://doi.org/10.3390/plants11243413>

- Fumanal, M., Di Zeo, D. E., Anguís, V., Fernández-Díaz, C., Alarcón, F. J., Piñera, R., Albaladejo-Riad, N., Esteban, M. A., Moriñigo, M. A., & Balebona, M. C. (2020). Inclusion of dietary *Ulva ohnoi* 5% modulates *Solea senegalensis* immune response during *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* infection. *Fish & Shellfish Immunology*, 100, 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.03.007>
- Galgano, F., Tolve, R., Scarpa, T., Caruso, M. C., Lucini, L., Senizza, B., & Condelli, N. (2021). Extraction kinetics of total polyphenols, flavonoids, and condensed tannins of lentil seed coat: Comparison of solvent and extraction methods. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1810. <https://doi.org/10.3390/foods10081810>
- García-Vaquero, M., & Hayes, M. (2016). Red and green macroalgae for fish, animal feed and human functional food development. *Food Reviews International*, 32(1), 15-45. <https://doi.org/10.1080/87559129.2015.1041184>
- Genilloud, O. (2017). Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. *Natural product reports*, 34(10), 1203-1232. <https://doi.org/10.1039/c7np00026j>
- Gerwick, W. H., & Moore, B. S. (2012). Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chemistry & Biology*, 19(1), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2011.12.014>
- Ghassemi, N., Poulhazan, A., Deligey, F., Mentink-Vigier, F., Marcotte, I., & Wang, T. (2022). Solid-state NMR investigations of extracellular matrixes and cell walls of algae, bacteria, fungi, and plants. *Chemical Reviews*, 122(10), 10036–10086. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00669>
- Guidara, M., Yaich, H., Amor, I. B., Fakhfakh, J., Gargouri, J., Lassoued, S., Blecker, C., Richel, A., Attia, H., & Garna, H. (2021). Effect of extraction procedures on the chemical structure, antitumor and anticoagulant properties of ulvan from *Ulva lactuca* of Tunisia coast. *Carbohydrate Polymers*, 253(117283), 117283. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117283>

- Guiry, M.D. & Guiry, G.M. 2023. AlgaeBase. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway. <https://www.algaebase.org>
- Guiry, M.D. (2012). How many species of algae are there? *Journal of Phycology*, 48(5), 1057-1063. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2012.01222.x>
- Gulbrandsen, Ø. S., Andresen, I. J., Krabberød, A. K., Bråte, J., & Shalchian-Tabrizi, K. (2021). Phylogenomic analysis restructures the ulvophyceae. *Journal of Phycology*, 57(4), 1223–1233. <https://doi.org/10.1111/jpy.13168>
- Gupta, J., & Gupta, R. (2020). Nutraceutical status and scientific strategies for enhancing production of Omega-3 fatty acids from microalgae and their role in healthcare. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(15), 1616–1631. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200703201014>
- Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular aspects of Medicine*, 27(1), 1-93. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>
- Hans, N., Malik, A., & Naik, S. (2021). Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: Mini review. *Bioresource Technology Reports*, 13(100623), 100623. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2020.100623>
- Hoffmann, A. J., & Santelices, B. (1997). *Flora Marina de Chile Central*. Ediciones Universidad Católica de Chile. pp. 434.
- Holdt, SL, Kraan, S. Compuestos bioactivos en algas marinas: legislación y aplicaciones de alimentos funcionales. *J Appl Phycol* 23 , 543–597 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10811-010-9632-5>
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
- Hussein, U. K., Mahmoud, H. M., Farrag, A. G., & Bishayee, A. (2015). Chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis in

rats by sulfated polysaccharides and aqueous extract of *Ulva lactuca*. Integrative Cancer Therapies, 14(6), 525–545. <https://doi.org/10.1177/1534735415590157>

Ibrahim, M. I. A., Amer, M. S., Ibrahim, H. A. H., & Zaghloul, E. H. (2022). Considerable production of ulvan from *Ulva lactuca* with special emphasis on its antimicrobial and anti-fouling properties. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194(7), 3097–3118. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03867-y>

Imhoff, J. F., Labes, A., & Wiese, J. (2011). Bio-mining the microbial treasures of the ocean: New natural products. *Biotechnology Advances*, 29(5), 468–482. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.03.001>

Jimenez-Lopez, C., Pereira, A. G., Lourenço-Lopes, C., Garcia-Oliveira, P., Cassani, L., Fraga-Corral, M., Prieto, M. A., & Simal-Gandara, J. (2021). Main bioactive phenolic compounds in marine algae and their mechanisms of action supporting potential health benefits. *Food Chemistry*, 341(128262), 128262. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128262>

Kidgell, J. T., Magnusson, M., de Nys, R., & Glasson, C. R. K. (2019). Ulvan: A systematic review of extraction, composition and function. *Algal Research*, 39(101422), 101422. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101422>

Kirkendale, L., Saunders, G. W., & Winberg, P. (2013). A molecular survey of *Ulva* (Chlorophyta) in temperate Australia reveals enhanced levels of cosmopolitanism. *Journal of Phycology*, 49(1), 69–81. <https://doi.org/10.1111/jpy.12016>

Kousalya & Narasimha (2015). Antimicrobial activity of Marine algae. *J. Algal Biomass* 6. 78-87. https://www.researchgate.net/publication/275517524_Antimicrobial_activity_of_Marine_algae

Krishnamoorthi, and Sivakumar sr. 2019. “Antifungal activity of seaweed *Ulva lactuca* l. extracted crude protein against pathogenic fungi”. *Asian Journal of Pharmaceutical*

<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30750>

- Kumar, Y., Tarafdar, A., & Badgujar, P. C. (2021). Seaweed as a source of natural antioxidants: Therapeutic activity and food applications. *Journal of Food Quality*, 2021, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2021/5753391>
- Lahaye, M., & Robic, A. (2007). Structure and functional properties of ulvan, a polysaccharide from green seaweeds. *Biomacromolecules*, 8(6), 1765–1774. <https://doi.org/10.1021/bm061185q>
- Levinson W. & Jawetz E. (2002). *Medical Microbiology & Immunology: Examination & Board Review*. 7th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York. pp. 12–14.
- Liu, X.-Y., Liu, D., Lin, G.-P., Wu, Y.-J., Gao, L.-Y., Ai, C., Huang, Y.-F., Wang, M.-F., El-Seedi, H. R., Chen, X.-H., & Zhao, C. (2019). Anti-ageing and antioxidant effects of sulfate oligosaccharides from green algae *Ulva lactuca* and *Enteromorpha prolifera* in SAMP8 mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 139, 342–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.195>
- Machado, L., Magnusson, M., Paul, N. A., de Nys, R., & Tomkins, N. (2014). Effects of marine and freshwater macroalgae on in vitro total gas and methane production. *PloS One*, 9(1), e85289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085289>
- Majdura, J., Jankiewicz, U., Gałazka, A., & Orzechowski, S. (2023). The role of quorum sensing molecules in bacterial–plant interactions. *Metabolites*, 13(1), 114. <https://doi.org/10.3390/metabo13010114>
- Majiduddin, F. K., Materon, I. C., & Palzkill, T. G. (2002). Molecular analysis of beta-lactamase structure and function. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 292(2), 127–137. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00198>
- Margret, RJ, Kumaresan, S. y Ravikumar, S. (2009). Un estudio preliminar sobre la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Ulva lactuca* en ratas. *Revista de biología ambiental* , 30 (5), 899.

- Mayer, A., Rodríguez, A., Tagliatalata-Scafati, O., & Fusetani, N. (2013). Marine pharmacology in 2009–2011: Marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; Affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Marine Drugs*, 11(7), 2510–2573.
<https://doi.org/10.3390/md11072510>
- Mehbub, M. F., Lei, J., Franco, C., & Zhang, W. (2014). Marine sponge derived natural products between 2001 and 2010: trends and opportunities for discovery of bioactives. *Marine drugs*, 12(8), 4539–4577. <https://doi.org/10.3390/md12084539>
- Melo, M. R. S., Feitosa, J. P. A., Freitas, A. L. P., & de Paula, R. C. M. (2015). Isolation and characterization of soluble sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracilaria birdiae*. *Carbohydrate Polymers*, 112, 595-602.
<https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-8ef85f66-08e0-3f83-bc67-bedd951fd88/tab/summary>
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC health services research*, 14(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- Mhatre, A., Navale, M., Trivedi, N., Pandit, R., & Lali, A. M. (2018). Pilot scale flat panel photobioreactor system for mass production of *Ulva lactuca* (Chlorophyta). *Bioresource Technology*, 249, 582–591.
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.10.058>
- Michalak, I. y Chojnacka, K. (2015), Las algas como sistemas de producción de compuestos bioactivos. *Ing. Ciencias de la vida*, 15: 160-176.
<https://doi.org/10.1002/elsc.201400191>
- Mohamed, S., Hashim, S. N., & Rahman, H. A. (2012). Seaweeds: A sustainable functional food for complementary and alternative therapy. *Trends in Food Science & Technology*, 23(2), 83–96. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.09.001>

- Mohan, H., Madhusudan, S., & Baskaran, R. (2023). The sea lettuce *Ulva sensu lato*: Future food with health-promoting bioactives. *Algal Research*, 71, 103069. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.103069>
- Moreno M, Claudia, González E, Rubén, & Beltrán, Constanza. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 69(2), 185-192. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162009000200014>
- Moridi Farimani, M., Mirzania, F., Sonboli, A., & Moghaddam, F. M. (2017). Chemical composition and antibacterial activity of *Dracocephalum kotschyi* essential oil obtained by microwave extraction and hydrodistillation. *International Journal of Food Properties*, 20(sup1), 306–315. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1295987>
- Moubayed, N. M. S., Al Hourri, H. J., Al Khulaifi, M. M., & Al Farraj, D. A. (2017). Antimicrobial, antioxidant properties and chemical composition of seaweeds collected from Saudi Arabia (Red Sea and Arabian Gulf). *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(1), 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.018>
- Münch, G., Venigalla, M., Sonogo, S., & Gyengesi, E. (2015). Curcumin and Apigenin - novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 10(8), 1181. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.162686>
- Nascimento, G. G. F., Locatelli, J., Freitas, P. C., & Silva, G. L. (2000). Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, 31(4), 247–256. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822000000400003>
- Noorjahan, A., Mahesh, S., Anantharaman, P., & Aiyamperumal, B. (2022). Antimicrobial potential of seaweeds: Critical review. En *Sustainable Global Resources Of Seaweeds Volume 1* (pp. 399–420). Springer International Publishing. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-91955-9_21

- Norrby, S. R., Nord, C. E., & Finch, R. (2005). Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(2), 115–119. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)01283-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)01283-1)
- O’Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20Onations_1.pdf
- O’Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom. <https://apo.org.au/node/63983>
- Olasehinde, T. A., Olaniran, A. O., & Okoh, A. I. (2019). Neuroprotective effects of some seaweeds against Zn – induced neuronal damage in HT-22 cells via modulation of redox imbalance, inhibition of apoptosis and acetylcholinesterase activity. *Metabolic Brain Disease*, 34(6), 1615–1627. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00469-2>
- Øverland, M., Mydland, L. T., & Skrede, A. (2019). Marine macroalgae as sources of protein and bioactive compounds in feed for monogastric animals. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(1), 13–24. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9143>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., & Moher, D. (2021). Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>
- Pangestuti, R., Haq, M., Rahmadi, P., & Chun, B.-S. (2021). Nutritional value and biofunctionalities of two edible green seaweeds (*Ulva lactuca* and *Caulerpa racemosa*) from Indonesia by subcritical water hydrolysis. *Marine Drugs*, 19(10), 578. <https://doi.org/10.3390/md19100578>

- Panggabean, J. A., Adiguna, S. P., Rahmawati, S. I., Ahmadi, P., Zainuddin, E. N., Bayu, A., & Putra, M. Y. (2022). Antiviral activities of algal-based sulfated polysaccharides. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(4), 1178. <https://doi.org/10.3390/molecules27041178>
- Pappou Sofia, Myrto Maria Dardavila, Savvidou, Vasiliki Louli, Kostis Magoulas and Epaminondas Voutsas. (2022). Extraction of Bioactive Compounds from *Ulva lactuca*. *Applied Sciences*. <https://doi.org/10.3390/app12042117>
- Pappou, S., Dardavila, M. M., Savvidou, M. G., Louli, V., Magoulas, K., & Voutsas, E. (2022). Extraction of Bioactive Compounds from *Ulva lactuca*. *Applied Sciences*, 12(4), 2117. <https://doi.org/10.3390/app12042117>
- Pérez, M., Falqué, E., & Domínguez, H. (2016). Antimicrobial action of compounds from marine seaweed. *Marine Drugs*, 14(3), 52. <https://doi.org/10.3390/md14030052>
- Pourhajibagher, M., Salehi-Vaziri, A., Noroozian, M., Akbar, H., Bazarjani, F., Ghaffari, H., Bahador, A. (2021). An orthodontic acrylic resin containing seaweed *Ulva lactuca* as a photoactive phytochemical in antimicrobial photodynamic therapy: Assessment of anti-biofilm activities and mechanical properties. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 35, 102295. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102295>
- Pradhan, B., Bhuyan, P., & Ki, J.-S. (2023). Immunomodulatory, antioxidant, anticancer, and pharmacokinetic activity of ulvan, a seaweed-derived sulfated polysaccharide: An updated comprehensive review. *Marine Drugs*, 21(5), 300. <https://doi.org/10.3390/md21050300>
- Puthanveetil, P., Kong, X., Bräse, S., Voros, G., & Peer, W. A. (2021). Transcriptome analysis of two structurally related flavonoids; Apigenin and Chrysin revealed hypocholesterolemic and ketogenic effects in mouse embryonic fibroblasts. *European Journal of Pharmacology*, 893(173804), 173804. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173804>

- Putra, N. R., Fajriah, S., Qomariyah, L., Dewi, A. S., Rizkiyah, D. N., Irianto, I., Rusmin, D., Melati, M., Trisnawati, N. W., Darwati, I., & Arya, N. N. (2024). Exploring the potential of *Ulva Lactuca*: Emerging extraction methods, bioactive compounds, and health applications – A perspective review. *South African Journal of Chemical Engineering*, 47, 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2023.11.017>
- Qi, H., Zhang, Q., Zhao, T., Hu, R., Zhang, K., & Li, Z. (2005). In vitro antioxidant activity of acetylated derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(22), 5131-5134. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.076>
- Rahhou, Abderrahmane, Mostafa Layachi, Mustapha Akodad, Najib El Ouamari, Nor Eddine Rezzoum, Ali Skalli, Brahim Oudra, Maryam El Bakali, Mitja Kolar, Jernej Imperl, and et al. 2023. "The Bioremediation Potential of *Ulva lactuca* (Chlorophyta) Causing Green Tide in Marchica Lagoon (NE Morocco, Mediterranean Sea): Biomass, Heavy Metals, and Health Risk Assessment" *Water* 15, no. 7: 1310. <https://doi.org/10.3390/w15071310>
- Ramachandra, T. V., & Hebbale, D. (2020). Bioethanol from macroalgae: Prospects and challenges. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 117(109479), 109479. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2019.109479>
- Ramírez, M. E., & Santelices, B. (1991). Catálogo de las algas marinas bentónicas de la costa temperada del Pacífico de Sudamérica. *Monografías Biológicas*, 5, 1-437.
- Ríos, J. L., & Recio, M. C. (2005). Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1–2), 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.025>
- Ríos, N., Medina, G., Jiménez, J., Yáñez, C., García, M. Y., Di Bernardo, M. L., & Gualtieri, M. (2009). Actividad antibacteriana y antifúngica de extractos de algas marinas venezolanas. *Revista peruana de biología*, 16(1), 97–100. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332009000100012
- Rizkiyah, D. N., Jusoh, W. M. S. W., Idham, Z., Putra, N. R., & Che Yunus, M. A. (2022). Investigation of phenolic, flavonoid, and antioxidant recovery and solubility from

- Roselle using supercritical carbon dioxide: Experiment and modeling. *Journal of Food Processing and Preservation*, 46(7). <https://doi.org/10.1111/jfpp.16670>
- Santos, C. M., Pimenta, C. A., & Nobre, M. R. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15(3), 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Turgumbayeva, A., Mertdinç, Z., Tütüncü, S., Aydar, E. F., Özçelik, B., Anna, S.-W., Mariola, S., Koziróg, A., Otlewska, A., Antolak, H., Sen, S., Acharya, K., Lapava, N., Emamzadeh-Yazdi, S., Martorell, M., Kumar, M., Varoni, E. M., ... Calina, D. (2023). Santalum Genus: phytochemical constituents, biological activities and health promoting-effects. *Zeitschrift Für Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 78(1–2), 9–25. <https://doi.org/10.1515/znc-2022-0076>
- Skropeta, D., & Wei, L. (2014). Recent advances in deep-sea natural products. *Natural Product Reports*, 31(8), 999–1025. <https://doi.org/10.1039/c3np70118b>
- Smith, R., & Coast, J. (2013). The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ (Online)*, 346(7891), 1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1493>
- Sode, S., Bruhn, A., Balsby, T. J. S., Larsen, M. M., Gotfredsen, A., & Rasmussen, M. B. (2013). Bioremediation of reject water from anaerobically digested waste water sludge with macroalgae (*Ulva lactuca*, Chlorophyta). *Bioresource Technology*, 146, 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.06.062>
- Tanna, B., Brahmabhatt, H. R., & Mishra, A. (2019). Phenolic, flavonoid, and amino acid compositions reveal that selected tropical seaweeds have the potential to be functional food ingredients. *Journal of Food Processing and Preservation*, 43(12). <https://doi.org/10.1111/jfpp.14266>
- Trujillo, E., Monreal-Escalante, E., Ramos-Vega, A., & Angulo, C. (2024). Macroalgae: Marine players in vaccinology. *Algal Research*. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2024.103392>
- Vafaei, N., Rempel, C. B., Scanlon, M. G., Jones, P. J. H., & Eskin, M. N. A. (2022). Application of supercritical fluid extraction (SFE) of tocopherols and carotenoids

- (hydrophobic antioxidants) compared to non-SFE methods. *AppliedChem*, 2(2), 68–92. <https://doi.org/10.3390/appliedchem2020005>
- Valério Filho, A., Santana, L. R., Motta, N. G., Passos, L. F., Wolke, S. L., Mansilla, A., Astorga-España, M. S., Becker, E. M., de Pereira, C. M. P., & Carreno, N. L. V. (2023). Extraction of fatty acids and cellulose from the biomass of algae *Durvillaea antarctica* and *Ulva lactuca*: An alternative for biorefineries. *Algal Research*, 71(103084), 103084. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.103084>
- Valgas, C., Souza, S. M. de, Smânia, E. F. A., & Smânia, A., Jr. (2007). Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38(2), 369–380. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822007000200034>
- Van Ginneken, V. J. T., Helsper, J. P., de Visser, W., van Keulen, H., & Brandenburg, W. A. (2011). Polyunsaturated fatty acids in various macroalgal species from north Atlantic and tropical seas. *Lipids in Health and Disease*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-104>
- Varela, M. F., Stephen, J., Bharti, D., Lekshmi, M., & Kumar, S. (2023). Inhibition of multidrug efflux pumps belonging to the major facilitator superfamily in bacterial pathogens. *Biomedicines*, 11(5), 1448. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051448>
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>
- Wang, L., Wang, X., Wu, H., & Liu, R. (2014). Overview on biological activities and molecular characteristics of sulfated polysaccharides from marine green algae in recent years. *Marine Drugs*, 12(9), 4984–5020. <https://doi.org/10.3390/md12094984>
- WHO (2021). Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Who.int; World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655>

- Wiese, J., & Imhoff, J. F. (2019). Marine bacteria and fungi as promising source for new antibiotics. *Drug Development Research*, 80(1), 24–27.
<https://doi.org/10.1002/ddr.21482>
- World Health Organization. (2023). Antibiotic resistance. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- Xu, J., Liao, W., Yang, S., Liu, J., Jiang, S., Liu, Y., El-Seedi, H. R., & Zhao, C. (2024). *Ulva lactuca* polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma growth by induces the expression of CD5L and activates complement cascade. *Journal of Functional Foods*, 112, 105994. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105994>
- Yaich, H., Amira, A. B., Abbes, F., Bouaziz, M., Besbes, S., Richel, A., Blecker, C., Attia, H., & Garna, H. (2017). Effect of extraction procedures on structural, thermal and antioxidant properties of ulvan from *Ulva lactuca* collected in Monastir coast. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 1430–1439.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.141>
- Yuvaraj, N. (2013). Characterization of structural properties and biological activities of sulfated polysaccharides extracted from brown seaweed *Sargassum wightii* Greville and seagrass *Halophila ovalis* R. Br. Hook (Doctoral dissertation).
- Zhao, C., Yang, C., Liu, B., Lin, L., Sarker, S. D., Nahar, L., Yu, H., Cao, H., & Xiao, J. (2018). Bioactive compounds from marine macroalgae and their hypoglycemic benefits. *Trends in Food Science and Technology*, 80, 1–10.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Zhu, C., Zhang, S., Song, C., Zhang, Y., Ling, Q., Hoffmann, P. R., Li, J., Chen, T., Zheng, W., & Huang, Z. (2017). Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF- κ B mediated hyper inflammation. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0252-y>

UNEMI

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

¡Evolución académica!

@UNEMIEcuador

