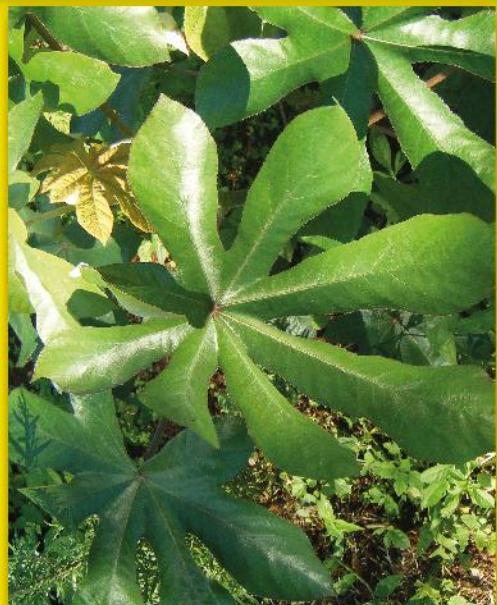


Jorge Alonso - Cristian Desmarchelier

PLANTAS MEDICINALES

Bases Científicas para su Aplicación
en Atención Primaria de la Salud



**Jorge Alonso
Cristian Desmarchelier**

Plantas Medicinales Autóctonas de la Argentina

**Bases Científicas para su Aplicación en
Atención Primaria de la Salud**

**Jorge Alonso
Cristian Desmarchelier**

Plantas Medicinales Autóctonas de la Argentina

**Bases Científicas para su Aplicación en
Atención Primaria de la Salud**

La presente es una publicación de:



www.corpuslibros.com

Alonso, Jorge

Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en atención primaria de la salud / Jorge Alonso y Cristian Jorge Desmarchelier. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2015.

748 p. ; 26x18 cm.

ISBN 978-987-1860-25-8

1. Plantas Medicinales. I. Desmarchelier, Cristian Jorge

CDD 615.321

Fecha de catalogación: 01/09/2014

DERECHOS RESERVADOS

© 2015 Corpus Editorial y Distribuidora

editorial@corpuslibros.com

jalonso@corpuslibros.com

www.corpuslibros.com

Tucumán 2180 - Tel/Fax: (011) 4371-7914 / 4373-5128

(C1050AAR) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Editor: Esteban Oscar Mestre

Tirada: 1000 ejemplares

Se terminó de imprimir en 2015

ISBN: 978-987-1860-25-8

**LA FOTOCOPIA
MATA AL LIBRO
Y ES UN DELITO**



No está permitida la reproducción total o parcial de esta obra, ni su tratamiento o transmisión por cualquier medio o método, sin autorización escrita de la Editorial.

Imágenes de portada

Congorosa (*Maytenus ilicifolia* – Celastráceas), Ambay (*Cecropia pachystachya* - Cecropiáceas), Carqueja (*Baccharis trimera* - Asteráceas) y Amaranto (*Amaranthus caudatus* – Amarantáceas). Se trata de las primeras plantas medicinales autóctonas de la Argentina que fueron incorporadas en la atención primaria de la salud de nuestro país gracias al proyecto “Cultivando la Salud”.

Agradecimientos

Para Silvia y María Eugenia, mis dos musas inspiradoras. Para mis padres, que desde algún lugar del cielo siguen dando su ejemplo para servir al prójimo. Y para todos aquellos que han contribuido con su saber popular, a direccionar la investigación seria sobre nuestras plantas medicinales.

Dr Jorge Alonso.

Para Cecilia, Ian y Nicole, mi trípode vital. A mis padres. A todos los científicos que trabajan para validar los conocimientos etnofarmacológicos de nuestros antepasados

Cristian Desmarchelier

DR. JORGE R. ALONSO

Médico egresado de la U.B.A. - Especialista en Clínica Médica - Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina - Miembro de la Sociedad Argentina de Medicina Antropológica (Asociación Médica Argentina) - Director de los Cursos de Postgrado en Fitomedicina en las siguientes Instituciones Académicas: Facultad de Medicina de la U.B.A.; Facultad de Medicina de la Pontificia Univ. Católica de Curitiba (Brasil); Universidad Finisterrae (Chile); Universidad Autónoma Chapingo (México); Colegios Farmacéuticos de Buenos Aires e Interior del país. Profesor invitado del Máster en Fitoterapia por Internet de la Univ. de Barcelona, España. Co-Director del Taller de Plantas Medicinales y Atención Primaria de la Salud avalado por la OMS/OPS (2002) - Coordinador del Proyecto "Cultivando la Salud" sobre Plantas Medicinales y Atención Primaria de la Salud (2003-2006) en las provincias de Misiones, Santa Fe y Buenos Aires (Argentina). Miembro de la Sociedad Argentina de Medicina Biológica y Ortomolecular. Profesor auxiliar de la Cátedra de Medicinas Complementarias, en la carrera de Medicina de la Univ. del Salvador, Rep. Argentina. Distinción Internacional de Calidad Profesional otorgado por CEBRAPEC - Brasil (2012). Diploma de Honor conferido por el Honorable Senado de la Nación por la ponencia "Diálogo de Saberes", en el marco de Interculturalidad auspiciado por la Secretaría de Relaciones Institucionales del Senado de la Nación (Dic. 2012). Miembro de la subcomisión XI del Comité de Fitoterápicos de la Farmacopea Nacional Argentina. Miembro honorario de la Sociedad Panamericana de Flebología y Linfología. Presidente del 1º Congreso Internacional de Fitoterapia (Buenos Aires, 2000). Presidente del 1º Congreso Iberoamericano de Fitoterapia Clínica (Brasil, 2004) – Presidente de las Jornadas de Remedios Naturales en Facultad de Medicina de la UBA (2011). Autor del libro "Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos". Co-Autor (invitado) del libro español "Fitoterapia Vademécum de Prescripción" 4^a Ed. (2003). Médico consultor de laboratorios fitoterápicos a nivel nacional e internacional.

e-mail: fitomedic@gmail.com
www.drjorgealonso.com.ar

CRISTIAN DESMARCHELIER

Biólogo de la Universidad Nacional Agraria (La Molina, Perú) y Doctor de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (área productos naturales). Dedicado desde 1993 al estudio etnofarmacológico de plantas medicinales utilizadas en Sudamérica. Trabajó como investigador asistente y principal en varios proyectos relacionados con la búsqueda de actividad antioxidante y antitumoral en plantas medicinales sudamericanas en la Universidad de Buenos Aires y en el Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET). Docente invitado del posgrado en Fitomedicina de la Facultad de Medicina de la UBA. Co-autor de 30 publicaciones científicas, 5 artículos, 2 libros y un capítulo de libro en revistas internacionales especializadas en el estudio de plantas medicinales, productos naturales, etnofarmacología y etnoecología. Entre el año 2003 y 2007 se desempeñó como responsable técnico del Proyecto de Atención Primaria en Salud con Plantas Medicinales y Fitomedicamentos "Cultivando la Salud" (Asociación Argentina de Fitomedicina), y como consultor externo en el proyecto PRODAPP-EU de Desarrollo Sostenible en la Amazonía Central Peruana en las áreas de atención primaria de la salud, comercialización e I+D con plantas medicinales de las comunidades nativas de la región. En 2003 fundó "NeoTropico Consultores" a través de la cual realizó diversos servicios de consultorías temporales para la industria farmacéutica en Argentina, Brasil, Japón, Canadá, Reino Unido, Suiza, Perú, y para la Organización Panamericana de la Salud (OPS) entre otros. Entre 2007 y 2011 se desempeñó como gerente del Proyecto de Producción de Artemisia annua y Artemisinina en Argentina (Fundación Mundo Sano – Grupo INSUD). En la actualidad y desde el año 2011 se desempeña en el Ministerio de Ciencia y Técnica de la Nación (MINCYT) en donde realiza varias actividades en el ámbito de la bioeconomía entre las cuales destaca su participación el diseño del "Plan Operativo Nacional de Fitomedicina".

e-mail: cdesmar@neotropico.net

PRÓLOGO

DE LOS AUTORES

Desde tiempos remotos el hombre ha utilizado plantas con fines medicinales, lo cual se ha erigido en una práctica que pudo traspasar todo tipo de fronteras (culturales, temporales, religiosas), ya se trate de países desarrollados, con muy buenos estándares de calidad de vida, o de países en vías de desarrollo, donde el acceso a los medicamentos aún constituye un bien de lujo que está al alcance de muy pocos. En virtud de ello, la Organización Mundial de la Salud, desde la reunión de Alma Ata (Kazajstán, ex URSS), ha instado a los diferentes gobiernos de todo el mundo, a reconocer y validar aquellas prácticas tradicionales insertas en el acervo cultural de los diferentes países que integran el planeta, en aras de llegar a los sectores más desprotegidos y carenciados, que constituyen los denominados grupos de riesgo sanitario.

Dentro de las prácticas tradicionales mencionadas por la OMS, sin lugar a dudas la Fitomedicina ha demostrado ser la práctica más popular y reconocida, empleada principalmente en los países en vías de desarrollo de Asia y África. De esta manera, no resulta extraño que en los centros de atención primaria de la salud (APS) de esas naciones, la utilización de plantas medicinales se haya constituido en política de estado, generándose así una gran cantidad de cultivos organizados y supervisados por las autoridades sanitarias, donde participan mancomunadamente el estado, las universidades y la propia población.

A pesar que América Latina cuenta con índices de pobreza acuciantes, y en donde el acceso a los medicamentos es cada vez más limitado, podemos decir que son muy escasas las políticas estatales que intentan promocionar el empleo de plantas medicinales en APS. Los esfuerzos realizados por el grupo de investigadores TRAMIL en el área del Caribe o las iniciativas gubernamentales de Cuba o las que desde hace más de una década viene desarrollando Brasil, son algunas de las excepciones que dieron cabida a esta práctica ancestral.

Otro aspecto importante, está dado en la cuestión formativa de los profesionales de la salud, en donde las plantas medicinales son apenas mencionadas, y en muchos casos se las relaciona (indisimuladamente) a cuadros de toxicidad, como si se tratara de “demonizar” la temática o relegarla a “prácticas sin consenso académico”. A menudo, quienes menosprecian o reniegan de esta práctica desconocen que gran parte de los medicamentos que ellos mismos utilizan derivan precisamente de plantas medicinales (aspirina, taxol, vincristina, vimblastina, etopósido, pilocarpina, digitales, L-Dopa, galantamina, metformina, etc.).

En ese sentido, desde la Asociación Argentina de Fitomedicina (hoy Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina), hemos trabajado desde hace más de una década, en la tarea formativa a nivel universitario, logrando por ejemplo, obtener el primer posgrado en Fitomedicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (2002), así como cursos de formación en Colegios Farmacéuticos de todo el país, o creando el primer “Taller de Plantas Medicinales y APS” con aval de OMS/OPS (2003). Asimismo, hemos formado parte de la Cátedra de Medicinas Complementarias en la carrera de Medicina de la Univ. del Salvador y de la Cátedra de Farmacognosia y Fitofarmacía de la Univ. Maimónides. La tarea educacional continuó también en otros países: Postgrado en Facultad de Medicina de la Universidad de Curitiba (Brasil), en centros de APS de la Amazonía Central Peruana (Programa de Desarrollo Alternativo de las Áreas de Pozuzo y Palcazú; PRODAPP), en el CEDEM (Centro de Medicamentos de Cuba), en la Universidad Finis terrae (Chile), colaborando en el dictado del Posgrado en Plantas Medicinales (UNAM, México) y con el Máster de Fitoterapia dictado por la Universidad de Barcelona (España).

Sin lugar a dudas, la tarea docente es sustancial para acreditar y jerarquizar la práctica fitoterapéica, llevando al profesional de la salud una información acabada y con respaldo científico sobre los correctos usos y alcances que pueden obtenerse a partir de las plantas medicinales, conociendo a su vez los riesgos

relacionados con eventuales efectos adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas. Otra tarea fundamental, y quizás la más ardua o difícil, es la de interrelacionar a las distintas disciplinas que se encuentran involucradas en la práctica fitoterápica: agronomía, botánica, ecología, biología, antropología, medicina, farmacognosia, epidemiología, etc. De la acción de cada uno de estos actores dependerá que puedan obtenerse medicamentos fitoterápicos que demuestren seguridad, eficacia y calidad a la par de cualquier otro medicamento convencional.

Tomando en cuenta todos estos parámetros, y luego de la crisis económico-social que abatió a la Argentina en el año 2001, nuestra Asociación presentó un proyecto de APS con plantas medicinales en tres provincias argentinas (Misiones, Santa Fe y Buenos Aires), al cual hemos denominado "Cultivando la Salud", y que contó con el apoyo financiero y logístico de la Cooperación Italiana, a través de la organización no gubernamental "COE". la región Lombardía y el Ministerio de Relaciones Exteriores de Italia. La idea central de este proyecto consiste en generar medicamentos fitoterápicos (para dolencias específicas de APS), que puedan llegar GRATUITAMENTE a la población carenciada, generando así polos productivos provinciales, con la participación de las Universidades (en el control de calidad y diagnóstico botánico de las especies a emplear), los laboratorios provinciales (para la elaboración de los medicamentos y su posterior registro en ANMAT), las autoridades sanitarias de las tres provincias involucradas, e integrantes de los ministerios del agro, ecología y medio ambiente.

La tarea se complementó con talleres educativos para la población, cultivadores y cuerpo sanitario profesional. De esta tarea integradora y mancomunada, ya se han elaborado y registrado los primeros fitomedicamentos, que reúnen todos los requisitos de control de calidad, eficacia y seguridad requeridos para una tarea tan importante como es la de la APS. Sin lugar a dudas, esto representa un hecho inédito en nuestro país, en la cual estamos orgullosos de haber sido ideólogos y partícipes, esperando que ello pueda ser el punto de inicio de políticas de estado expandibles a otras regiones del país, con el fin de generar medicamentos genuinos consustanciados con el saber popular.

Por último, quiero hacer mención al porqué de este libro. El hecho de seleccionar plantas autóctonas o nativas del país, en primer lugar, procura validar lo nuestro, la tradición y lo cultural. Existe ya (por fortuna), mucha información sobre plantas foráneas introducidas en el país (caléndula, lavanda, romero, salvia, etc), pero en la mayoría de los casos, se carecía de una información acabada y pormenorizada de nuestras plantas autóctonas. Observando la Farmacopea Argentina, son raras o excepcionales las plantas nativas que se han incorporado a la misma. Teniendo en cuenta que el número de especies que integran nuestra flora es casi igual a la totalidad de las especies constitutivas de la flora europea, surge como un despropósito que únicamente se validen las plantas foráneas, quedando siempre postergadas las autóctonas.

La tarea de recopilación sobre plantas autóctonas que hemos iniciado a partir de la información publicada en revistas científicas con referato, así como las presentaciones de trabajos en congresos nacionales e internacionales, resultó una tarea ardua y laboriosa, dada la dispersión o falta de centralización de la información. No obstante, hemos observado que las Universidades de Argentina han trabajado silenciosa y denodadamente con nuestras plantas medicinales, y en muchos casos se han descubierto actividades interesantísimas desde el punto de vista medicinal, pero que lamentablemente por la dispersión de la información, o por la falta de interés de la industria farmacéutica (productos no patentables), esos trabajos no tuvieron el eco o la resonancia que ameritaban.

Por lo tanto, nuestro aporte en este libro (desde el punto de visto médico), es el de integrar todos estos ensayos y hallazgos biológicos realizados por las universidades, con la posibilidad de validar (o no) esos trabajos en APS, lo cual el lector podrá apreciar leyendo el resumen o summary que se inicia con cada monografía. Precisamente, existen aún varios nichos de enfermedades que precisan de estos recursos naturales, ya que no son suficientemente abordados o resueltos por la medicina oficial: nos referimos a los casos de malaria, Chagas, parasitosis intestinales, diarreas, anemias, desnutrición, micosis, pediculosis, etc. Asimismo, hemos incorporado un índice de actividades biológicas al final del libro, para que el lector pueda consultar, aparato por aparato, cuales son las patologías que cuentan con investigación científica que pue-
da respaldar el uso terapéutico de una especie medicinal, más allá de la información folclórica o popular.

Ya desde fines del siglo pasado no existen dudas de que el Continente Americano alberga una porción importante de la diversidad biológica de nuestro planeta. Algunos ecosistemas tan extensos como la Mata Atlántica en el litoral del Brasil, la Cuenca Amazónica, el Pantanal brasileño, o las impenetrables selvas del Chocó en Colombia y del Darién en Panamá, conforman sólo algunos de los reservorios genéticos más ricos de este lado del mundo. Y fue también hacia mediados del siglo pasado cuando esta diversidad biológica comenzó a atraer el interés de los científicos que se esmeraban por descubrir nuevas estructuras químicas de interés para la salud del hombre.

Desde el punto de vista de la flora en particular, si bien es cierto que los ecosistemas más diversos se encuentran en las latitudes tropicales de América, también es cierto que la Argentina, gracias a su amplia extensión geográfica en el sentido norte-sur, también alberga un amplio número de especies vegetales, estimado en unas 9.000, muchas de ellas exclusivas de nuestro país. Y es que en la Argentina también se encuentran algunas regiones de gran interés florístico, entre ellas los bosques secos de la Región Chaqueña, compartidos con Bolivia y Paraguay, las formaciones vegetales Andino-Patagónicas, cuya presencia también se extiende al vecino país de Chile, el bosque subtropical lluvioso de Misiones, que constituye una continuación natural de la Mata Atlántica, y las Yungas del Noroeste, sólo por mencionar algunos.

Estos ecosistemas han evolucionado a través de los siglos desde el punto de vista estructural y funcional. Estructuralmente, las formas de vida de las plantas pueden presentarse como árboles, hierbas, lianas, arbustos, y epifitas. Pero es al nivel funcional donde la riqueza y diversidad de la flora es mucho más compleja y asombrosa. Esto se debe a que las plantas han desarrollado un conjunto de vías metabólicas muy particulares que resultan casi exclusivas para cada una de las especies. Esta compleja maquinaria enzimática que se desarrolla dentro de las células vegetales ha logrado su máximo desarrollo evolutivo no sólo en las plantas, sino que también se encuentra en otros grupos taxonómicos de no menor importancia como los hongos y los insectos, y es capaz de producir sustancias químicas de las más variadas estructuras y características. En su conjunto, este sistema bioquímico es conocido por el nombre de "metabolismo secundario".

Los metabolitos secundarios, también conocidos como productos naturales, han evolucionado para satisfacer las necesidades ecológicas de las plantas. Es decir que gobiernan las relaciones que existen entre el organismo que las produce y el medio ambiente dentro del cual este se desarrolla o vive. Por ejemplo, algunas plantas producen sustancias tóxicas, con el objeto de protegerse de la acción nociva de algunos predadores, como los herbívoros o insectos. Otras producen antioxidantes que las protegen de los efectos de la radiación ultravioleta en las alturas o del estés térmico en latitudes bajas. En el caso particular de las plantas que han evolucionado en latitudes altas como es el caso de la Argentina, en los últimos años se comprobó que existe la prevalencia de sustancias que provienen de la vía metabólica del *ácido acético*, una fuente comprobada de grupos químicos de importancia singular como por ejemplo los *alcaloides*, los *terpenoides* y los *esteroides*. Y ello se debe, entre otras cosas, a que la vía metabólica en cuestión posee una fuerte correlación con la aparición de formas de vida herbáceas, preponderantes en nuestro país.

Sin embargo, el hombre ha encontrado otra utilidad para los productos naturales. Por ejemplo, a través de los siglos descubrió que algunos pueden tener efectos benéficos para su salud. Y es así que en la actualidad se considera que existen por lo menos 1.200 plantas que crecen en territorio argentino y que poseen algún tipo de utilidad medicinal. Este largo aprendizaje etnobotánico se inició con las primeras poblaciones indígenas que llegaron a la región hace ya miles de años, y terminó su enriquecimiento con la llegada de la colonización europea, que introdujo nuevos conocimientos desde Europa entre los siglos XVI y XX.

Si bien desde los albores de la humanidad las plantas ya constituyan la principal fuente de salud para el hombre, fue recién en las últimas décadas cuando este conocimiento empírico comenzó a encontrar un sustento científico a través de algunas disciplinas como la *química*, la *farmacología*, la *investigación clínica* y la *toxicología*. Hoy en día el esfuerzo conjunto de botánicos, farmacólogos, químicos, farmacobotánicos, bioquímicos, farmacéuticos y profesionales de la salud con el fin común de descubrir nuevas moléculas de interés para el hombre se conoce por el término de bioprospección. En la actualidad, no caben dudas de que las plantas constituyen una importante fuente de moléculas de interés farmacológico para el hombre, y que la complejidad estructural de las mismas han demostrado ser, por lo menos hasta la fecha, superior a las obtenidas a través de las más sofisticadas tecnologías de química combinatoria desarrolladas dentro de un laboratorio.

Esta realidad ha llevado a la implementación de programas de bioprospección locales, regionales y multinacionales en varias partes del mundo. A pesar de que los recursos genéticos (biodiversidad) parecen concentrarse mayoritariamente en el Hemisferio Sur, los recursos tecnológicos que hacen uso de esta biodiversidad se encuentran en los países desarrollados. Dentro de este contexto, se inauguró una nueva era, en la que los intercambios entre la biotecnología y la biodiversidad comenzaron a darse en el marco de convenios que buscan el reparto equitativo de los beneficios obtenidos, facilitando el acceso de los países desarrollados a los recursos genéticos de los Estados en vías de desarrollo, a cambio de la transferencia tecnológica, de información y de un porcentaje de los beneficios económicos que pudieran surgir de los mismos.

En esta obra se presentan los estudios más importantes realizados en 121 plantas medicinales argentinas en las áreas de la química, la farmacología, y la toxicología. La información incluida se presenta en forma detallada, pero a su vez trata de ser comprensible para aquellos profesionales de la salud que se desempeñan en el área de atención primaria. Busca presentar los usos tradicionales de las plantas medicinales a través de un enfoque netamente etnomédico, y a continuación intenta fundamentarlos mediante información científica confiable y verificable, siempre y cuando dicha información se encuentre disponible.

Si bien en términos relativos la cantidad de especies medicinales estudiadas en la región es baja, hasta el momento los resultados obtenidos son alentadores. Existen varias plantas medicinales argentinas cuyos usos tradicionales han sido validados en mayor o menor medida por la ciencia, y por ende ya resultan de interés para la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos fitomedicamentos. Por ejemplo, en lo que respecta al sistema digestivo, vale la pena destacar a la *marcela* (*Achyrocline satureoides*), la *congorosa* (*Maytenus ilicifolia*), el *paico* (*Chenopodium ambrosioides*) y la *guayaba* (*Psidium guajava*), entre otras. Estas plantas han demostrado en mayor o menor medida sus propiedades antiespasmódicas, antiulcerativas, antihelmínticas, y antidiarréicas, respectivamente. Las propiedades antihipertensivas de la *espina colorada* (*Solanum sisymbriifolium*), por su parte, también están encontrando un sustento farmacológico interesante, mientras que el uso del *palo pichi* (*Fabiana imbricada*) y el *rompe piedra* (*Phyllanthus niruri*) en el tratamiento de afecciones urinarias también posee un buen aval científico en la actualidad. Dentro de las especies que actúan sobre el SNC, cabe destacar a la *pasionaria* (*Passiflora coerulea*) cuyo efecto ansiolítico parecería estar relacionado a la presencia de *crisina*, mientras que las evidencias que justifican las propiedades hipoglicemiantes de algunas especies como la *uvilla* (*Cissus sicyoides*), el *sarandí* (*Phyllanthus sellowianus*), y la *pezuña de vaca* (*Bauhinia candicans*) son cada día más importantes, a pesar de que los principios activos no han sido identificados hasta el momento. Finalmente, no podemos dejar de nombrar al *lapacho* (*Tabebuia impetiginosa*) cuyas *naftoquinonas* (β -*lapachona* y *lapachol*) fueron objeto de estudios intensos en el ámbito de la oncología experimental. También son de interés creciente en este campo algunos compuestos como el *dulcitol* y la *maitensina del maitén* (*Maytenus boaria*), y los extractos de la *jarilla* (*Larrea divaricata*), sólo para mencionar algunos ejemplos.

No cabe duda de que la biodiversidad argentina es y seguirá siendo una fuente importante de productos naturales de importancia farmacéutica para el hombre. No obstante, y al igual que en otras regiones del mundo, el estudio de esta flora hasta la fecha es muy escaso, llegando a superar apenas un 1% de la cantidad total de especies estimadas para el territorio argentino. En base a los resultados presentados en la presente obra, podemos sin embargo decir que las investigaciones realizadas durante los últimos años han demostrado que la región posee un riquísimo potencial. Descubrir este potencial, preservar la biodiversidad, y salvaguardar el conocimiento de su uso tradicional son, sin duda, las principales metas a lograr en el presente siglo.

PRÓLOGO

DE LA SEGUNDA EDICIÓN (2014)

La Biodiversidad engloba a los seres vivos que habitan la tierra, siendo el resultado de miles de millones de años de evolución biológica. Se estima que existen alrededor de 400 mil especies de plantas en el planeta, y probablemente el 20% posee un potencial medicinal importante para la salud humana.

Argentina es un país con una importante diversidad biológica, en donde su gran variedad de climas permite obtener una flora muy bien diversificada y adaptada a cada ecosistema. El país cuenta con alrededor de 10 mil especies de plantas, una cifra que está en consonancia con casi la totalidad de la flora europea. Sin embargo, es poco lo que sabemos de ella. De ahí que resulte esencial para la Argentina, el poder investigarla y adaptarla a las necesidades de la ciencia, ya que resulta parte de nuestro patrimonio económico, social y cultural.

En este contexto, la metodología científica debe aliarse y mancomunarse con el conocimiento empírico legado por nuestros pueblos originarios. Ello a efectos de direccionar de manera clara y precisa los lineamientos en los cuales se basarán las futuras investigaciones, permitiendo así optimizar la búsqueda de nuevos compuestos biológicos útiles no solo en el campo de la medicina, sino también en el de la agrotecnología y en la nutrición humana.

Durante el ejercicio de planificación del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación (MinCyT) que dio origen al “Plan Argentina Innovadora 2020”, y teniendo en cuenta las problemáticas y oportunidades asociadas al tema en nuestro país, se definió el núcleo socio-productivo estratégico (NSPE) “Fitomedicina” como aquel comprendido por los sectores productivos y académicos involucrados en la investigación, la identificación y el uso de metabolitos secundarios provenientes de la flora argentina en el desarrollo de productos de interés farmacéutico, fitocosmético, alimenticio y nutracéutico.

En particular, la estrategia de focalización descripta tiene la mirada puesta en la resolución de problemas, en el aprovechamiento de oportunidades, y en articulaciones productivas (cadenas de valor, clusters, etc.) que se traduzcan en un alto impacto económico, tecnológico y social. En otras palabras, el NSPE “Fitomedicina” busca identificar oportunidades de intervención (ODI) en entornos territoriales específicos. Su meta es aportar soluciones a problemas y desafíos que plantean sectores productivos de bienes y servicios (sectores farmacéutico y agropecuario), o bien que se originan a partir de demandas provenientes de la sociedad (salud, trabajo e inclusión social). Como resultado, el MinCyT elaboró un Plan Operativo que resulta de la programación de acciones de I+D+i y promoción de recursos humanos en el NSPE “Fitomedicina”.

Dentro de las actividades contempladas en el Plan Operativo, el MinCyT pone particular énfasis en la importancia de la formación de profesionales de la salud en todos los aspectos relacionados con la calidad y eficacia del uso de fitoterápicos, que incluye la evaluación de nuevos productos por un lado, y la promoción y del uso de los productos ya existentes entre la población.

En este sentido, considero que la presente obra constituye un esfuerzo dedicado y oportuno que profundiza el conocimiento científico de nuestras plantas medicinales autóctonas, en pos de jerarquizar y profesionalizar su correcto uso. Sin duda alguna, los autores, a través de la misma, ayudan a dar respuesta a los diferentes requerimientos sanitarios de nuestro país, en tanto y en cuanto puedan planificarse políticas de salud que contemplen un uso adecuado y racional de este extraordinario recurso que habita nuestra propia tierra.

Dr. Lino Barañao
Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva
Presidencia de la Nación – República Argentina

ÍNDICE

Abrojo grande	17	Chinchilla	249
Achiote.....	21	Damiana	255
Aguapey.....	31	Dondiego de noche	261
Aguaribay	35	Duraznillo.....	267
Alfilerillo.....	43	Escoba dura	271
Algarrobo blanco.....	47	Espina colorada.....	277
Amaranto.....	55	Espinillo	283
Ambay.....	61	Guaco	287
Amor seco.....	69	Guayaba	291
Anacahuita	77	Guaycurú	307
Atamisque.....	81	Heliotropo	311
Azota caballos	85	Incayuyo	315
Bailahuén.....	89	Jaboncillo	319
Balda.....	93	Jacarandá	323
Bandera española.....	97	Jarilla	327
Burrito.....	103	Lantana	335
Cabo toril.....	109	Lapacho.....	343
Cadillo.....	113	Lecherón	355
Calafate	117	Maitén	359
Canchalagua.....	123	Maqui	363
Canelo	129	Marcela.....	369
Capuchina.....	133	Mastuerzo.....	381
Cardo amarillo	139	Milhombres	387
Carqueja.....	147	Mistol	391
Cebil	157	Molle	395
Cedro misionero.....	161	Molle de beber	403
Cedrón	165	Muérdago criollo	409
Cedrón del monte.....	173	Muña muña	415
Cepa caballo	177	Nencia	419
Cina cina.....	183	Neneo	423
Clavel del aire	187	Nim nim	427
Cola de caballo.....	191	Ombú	431
Cola de quirquincho	197	Paico	435
Colquiuyyo	203	Palán palán	445
Congorosa	207	Palo amargo.....	451
Contrayerba.....	221	Palo amarillo	457
Copa copa.....	225	Palo azul.....	459
Chachacoma.....	229	Palo pichi	463
Chañar	233	Palo santo	467
Charrúa.....	237	Pañil.....	471
Chilca	245	Papaya	477

Pasionaria	487	Topasaire.....	621
Peperina	495	Torito.....	625
Petiveria	501	Tramontana.....	631
Pezuña de vaca.....	511	Tusca.....	635
Pingo pingo	517	Uvilla.....	639
Piñón.....	521	Vara de oro	645
Pitanga	531	Verbena.....	651
Poleo.....	537	Yacón.....	655
Poposa.....	541	Yerba carnícera	663
Pus pus.....	545	Yerba de la perdiz	667
Quiebra arado	549	Yerba de la piedra	671
Quilembay	555	Yerba de Santa Lucía	675
Quinchamalí.....	557	Yerba del bicho.....	679
Radal	561	Yerba del lucero	685
Rompe piedra.....	565	Yerba del pollo	689
Salvia morada.....	575	Yerba dulce	693
Sangre de drago	583	Yerba larca	705
Sarandí	589	Yerba mate	709
Seibo.....	595	Yerba meona.....	723
Sen de campo	601	Yerba tostada	727
Sombra de toro	605	Yuyo colorado	735
Tala	609	Zarzaparrilla colorada.....	739
Tapecué	613	Índice Analítico	743
Tasi.....	617		

Abrojo grande

Nombre científico: *Xanthium cavanillesii* Schow.

Familia: Asteraceae

Nombres populares:

Español: *abrojo grande, abrojo, abrojo macho, cadillo*

Portugués: *carrapicho grande, carrapichão, espinho-de-carneiro, figo bravo*

Inglés: *cocklebur*



Resumen

Xanthium cavanillesii (Asteraceae) es una especie de amplio uso en América del Sur. Las hojas suelen indicarse por vía externa como antiséptico de heridas cutáneas. Desde el punto de vista fitoquímico posee lactonas sesquiterpénicas, entre las cuales destaca la xantatina, con importantes efectos antiulcerogénicos a nivel experimental. Hacia esta actividad se perfilan las últimas investigaciones.

Summary

Xanthium cavanillesii (Asteraceae) is a widely used South American medicinal plant. Leaves are usually used externally as an antiseptic in the treatment of skin wounds. Phytochemical screening of the plant has shown the presence of sesquiterpene lactones such as xanthine, a compound that has shown interesting antiulcerogenic effects in animal models.

Descripción botánica

Hierba anual de 0,80 hasta 2 metros de altura; tallos erguidos y ásperos; hojas alternas, pecioladas, cordiformes, crenado-dentadas, ásperas, con una longitud de 10-14 cm y un ancho de 9-13 cm; pecíolo de 6-15 cm de largo; cotiledones linear-lanceolados, con lámina de 35-40 mm por 7-7,5 mm; nervadura central bien visible. Flores diclino-monoicas. Los capítulos masculinos se hallan dispuestos en racimos multifloros, subglobosos, en la extremidad de las ramitas. Los capítulos femeninos, bifloros, presentan involucro cerrado, ovoidal, cubierto de espinas ganchudas, con dos rostros apicales, siendo bilocular en el interior, y con una flor apétala en cada lóculo. El fruto se halla incluido en el involucro. La floración ocurre entre primavera y verano y la fructificación en otoño. (Ragonese y Milano, 1984; Marzocca, 1997)

Distribución geográfica - Ecología

Es una planta originaria de América del Sur, que se distribuye ampliamente desde México hasta las regiones templado-cálidas de Argentina (región pampeana, centro y norte). Se caracteriza por su comportamiento invasor sobre otros cultivos, hallándose en potreros, costado de caminos, baldíos, etc. (Ratera y Ratera, 1980; Ragonese y Milano, 1984)

Agrotecnología de cultivo

Dado su carácter invasor, esta planta no se cultiva. La propagación es por semillas que germinan con las lluvias de primavera, estación en la cual se produce su crecimiento vegetativo. Los frutos conservan su poder germinativo durante muchos años y se diseminan fácilmente por medio de espinas ganchudas del involucro que se adhieren con facilidad a la lana o pelo de los animales. (Ragonese y Milano, 1984)

Parte utilizada

Hojas, tallos, semillas y raíz.

Adulterantes

Puede haber confusiones con otros abrojos. *X. cavanillesii* es una hierba ramificada, semejante a *cepa caballo* (*Xanthium spinosum*), pero con hojas más anchas y ásperas, de color verde claro en ambas caras; con abrojos mayores.

Historia

La palabra *Xanthium* proviene del griego y significa *amarillo*, en alusión al color de las espinas (en la antigüedad se les asignaba el nombre de *Xanthium* a las plantas con flores amarillas). Pero también el he-

cho de tornar amarilla la cabellera tras la aplicación de los capítulos femeninos, podría ser otra causa del nombre. (Lahitte etc al., 1998) El carácter invasor de esta especie ha hecho que se declarara, mediante decreto nacional, el 13 de octubre de 1914: "plaga de la agricultura". (Ragonese y Milano, 1984)

Usos etnomedicinales

Las semillas y raíces se emplean en infusión como diuréticas y antidisentéricas. (Ratera y Ratera, 1980) A la infusión de hojas (20 por mil) le reconocen propiedades antiespasmódicas y purgantes (vía interna) y para el lavado de heridas y úlceras (vía externa). (Marzocca, 1997) En la provincia de Córdoba, las hojas y tallos tienen uso interno como depurativo, para combatir infecciones renales, pulmonares y hepáticas. También como vulnerario y antiespasmódico. (Núñez y Cantero, 2000) En Uruguay emplean la infusión de las partes aéreas como antiséptico. (Cerdeiras etc al., 2005) Uno de los usos en Uruguay es para el tratamiento de heridas y llagas.

Es utilizada en castraciones de cerdos, especialmente adultos. A esta edad, el traumatismo que se produce es mayor, la herida queda abierta y es más propensa a las infecciones. Hay gran inflamación de la región testicular que está caliente, el animal está con el sensorio deprimido, no come, y en una etapa posterior se presenta en decúbito lateral. Se hace una decocción de la planta entera, y se lava la zona periódicamente durante varios días. (Arduin Quincke, 2012)

Composición química

Partes aéreas: Estudios hechos en Argentina han reportado la presencia de varias lactonas sesquiterpénicas tipo *xantanólido* (*xantatina* y otros) en el extracto clorofórmico de *X. cavanillesii*. La *xantatina* es una lactona presente en otras especies del género. (Favier etc al., 2005) Las partes aéreas de las plantas adultas mostraron además los triterpenos *24-metilencicloartanol*, *lupeol* y β -*amirina*, los esteroles: *estigmasterol*, *campesterol*, *sitosterol* y dos sesquiterpenos degradados: *lolioide* y *bis-norxanthanolido*. (Olivaro y Vázquez, 2009)

Cotiledones: saponinas (Cámpori etc al., 1946) y un glucósido terpenoide: *carboxiatractilósido*. (Ramos etc al., 2006)

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son pocos aún los estudios llevados a cabo con esta especie. En ensayos de difusión en Agar, los extractos acuoso y clorofórmico de partes aéreas de *X. cavanillesii* demostraron una importante actividad antimicrobiana frente a *Mycobacterium smegmatis* y *Candida albicans*. (Cerdeiras etc al., 2005) También

se observó actividad inhibitoria sobre *Staphylococcus aureus*, siendo los compuestos responsables de la actividad derivados *seco-ambrosanólidos* del tipo *xantanol*. (Cerdeiras etc al., 2006)

En el área inmunitaria, el extracto acetónico de partes aéreas demostró un potencial inmunomodulador *in vivo* (ratones) en el test, que mide el índice granulopéctico (actividad fagocítica *in vivo*), en las tres dosis orales ensayadas: 2, 20 y 200 mg/kg. En cambio, los extractos acuoso y díclorometánico no resultaron activos. (Etcheverry etc al., 2005)

En úlceras gástricas experimentales (ratas) inducidas con etanol, las *xantatinas* demostraron reducir las lesiones en un rango entre el 58-96% en las dosis ensayadas: 12,5 a 100 mg/kg. La presencia de grupos carbonilos α y β -insaturados parecería jugar un rol fundamental en el mecanismo gastroprotector. (Favier etc al., 2005) Por su parte, las lactonas sesquiterpénicas de *X. cavanillesii* demostraron inhibir *in vitro* agentes promotores de la degranulación de mastocitos. (Penissi etc al., 2009) A nivel cutáneo, los extractos hidrofílicos de *X. cavanillesii* demostraron acelerar los procesos de cicatrización de heridas. (Schmidt etc al., 2009)

Efectos adversos - Toxicidad

Hasta el momento no se han registrado cuadros de intoxicación humana por el consumo de hojas, tallos o raíces de esta especie. A fines de la década del 20 y mediados del 40 se observaron en Argentina varios casos de intoxicación en cerdos a partir de la ingesta de cotiledones de las plántulas. La muerte ocurrió al poco tiempo de la ingesta, observándose al inicio del cuadro: apatía general, pérdida de peso, lomo encorvado, movimientos anormales en patas posteriores, falta de control de esfínteres, hepatomegalia, alteraciones en la temperatura corporal (primero hipertermia y luego hipotermia), convulsiones y color violáceo de la piel. En las autopsias de los animales se observaron lesiones compatibles con nefritis, duodenitis e insuficiencia hepática. (Schang, 1929; Cámpori 1944; Verdier, 1944)

Estos cuadros coincidieron con los decesos de porcinos, ovinos y bovinos acaecidos entre 1923 y 1924, en los Estados Unidos, a partir de la ingesta de cotiledones de plántulas de la especie emparentada *Xanthium echinatum* Murr. (Ragonese y Milano, 1984) El agente etiológico sería el glucósido triterpenoide: *carboxiatractilósido*. (Barros etc al., 2006)

Como tratamiento del cuadro tóxico animal se postula la ingesta inmediata de sustancias grasas o aceitosas: leche, aceite de lino, tocino, etc. (Kingsbury, 1964) En fecha más reciente se ha detectado una nueva intoxicación en el sur de Brasil, por la ingesta de cotiledones por parte de ganado vacuno y ovi-

no. Cuando la dosis total tóxica se dividió en partes iguales a lo largo de 5 días, no se observaron efectos tóxicos, lo que demuestra que el proceso tóxico no es acumulativo. (Méndez *et al.*, 1998)

Los estudios de toxicidad realizados en ratas -según OECD 425- no mostraron toxicidad oral aguda para los extractos acuoso y clorofórmico de partes aéreas, no habiéndose registrado ninguna muerte ni alteraciones visibles a la autopsia de los animales con dosis de 2 000 mg/kg. (Cerdeiras *et al.*, 2005) Los estudios de citotoxicidad para Artemia salina demostraron para el extracto etanólico de hojas una DL50 = 76,95 ppm, mientras que para el extrac-

to hexánico la DL50 = 709,00 ppm. Para los frutos, el extracto etanólico mostró una DL50 = 310,16 ppm, siendo de 358,43 ppm para el extracto acuoso. (Costa etc al., 2012)

Contraindicaciones

No se ha evaluado hasta la fecha la seguridad del consumo interno de esta especie durante el embarazo y la lactancia.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: A partir de las hojas (al 20 por mil). Tomar 2-3 tazas diarias. (Marzocca, 1997)

Referencias

- Arduin Quincke L. Trabajo de tesis Curso de Fitomedicina. Prof. Dr Jorge Alonso. Abrojo grande (*Xanthium cavanillesii*). Buenos Aires: Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina, 2012.
- Barros C, Totin E, Rech R, Ilha M, Valeika S. Xanthium spp. Intoxicações em veterinaria. 2006. En: http://www.vet.uga.edu/vpp/nsep/toxic_plants/POR/Plant%20List/plant_list.htm
- Cámpori A. El abrojo grande es tóxico para el cerdo. Rev. Soc. Rural Rosario 1944; 24(274): 18-20.
- Cámpori A, Dolcetti R, Taubler C, Ratera E, Faliero Carrado J. Contribución al estudio de la toxicidad del abrojo grande. Rev. Med. Cs. Afines. 1946; 8 (9): 633-646.
- Cerdeira M, Alborés S, Etcheverry S, Vázquez A. (2005). Validación del Uso del Abrojo como Antiséptico. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Abstract P-114. 28 nov-2 dic 2005. Montevideo, Uruguay.
- Cerdeira M *et al.* Estudio de los metabolitos antimicrobianos de *Xanthium cavanillesii*. Cátedra de Farmacognosia y productos Naturales y Cátedra de Microbiología, Facultad de Química, Montevideo, 2006.
- Costa S, Branco A, Taranto A. Ensaio de citotoxicidade em *Artemia salina* L como recurso de triagem para aplicação dos extractos ativos de *X. Cavanillesii* contra cepas do *Plasmodium falciparum*. Rev Fitoterapia 2012; 12 (S1): 179.
- Etcheverry S, Vázquez A, Heinzen H. Estudio de actividad inmunoestimulante en plantas nativas del Uruguay. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Abstract P-133. 28 nov-2 dic 2005. Montevideo, Uruguay.
- Favier L, Maria A, Wendel G, Borkowski E, *et al.* Anti-ulcerogenic activity of xanthanolide sesquiterpenes from *Xanthium cavanillesii* in rats. J Ethnopharmacol. 2005; 100 (3): 260-267.
- Fortuna M, Trimarco J, Riscalay E, Catalán C. Triterpenos, esteroles y xanthanolídos de *X. cavanillesii*. Anales de Saipa 2000; 16: 27-34.
- Kingsbury J. Poisonous plants of the United States and Canada. Vol 1. Prentice-Hall, EE.UU., 1964; 626.
- Méndez M, dos Santos R, Riet Correa F. Intoxication by *Xanthium cavanillesii* in cattle and sheep in southern Brazil. Vet Hum Toxicol. 1998; 40 (3): 144-147.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del Sur de la Provincia de Córdoba. Río Cuarto (Córdoba): Fundación Universidad Nacional de Río Cuarto, 2000; 91.
- Olivaro C, Vázquez A. A new bioactive xanthanolide from *Xanthium cavanillesii*. Nat Prod Res 2009; 23(4): 388-92.
- Penissi Penissi A, Vera M, Mariani L, Rudolph M, *et al.* Novel anti-ulcer alpha-beta-unsaturated lactones inhibit compound 48/80-induced mast cell degranulation. Eur J Pharmacol 2009; 612(1-3): 122-30.
- Ragonese A. y Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la República Argentina. En: Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Buenos Aires: Acme, 1984; 358-359.
- Ratera L, Ratera M. Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 93.
- Schang P. Intoxicación de cerdos por abrojo grande (*Xanthium cavallinessii*) Schow emend. Widder. Rev. Med. Veterin. 1929; 11 (1-2): 3-12.
- Schmidt C, Fronza M, Goettert M, Geller F, *et al.* Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. J Ethnopharmacol 2009; 122(3):523-32.
- Verdier A. Plantas tóxicas y dañinas de la familia de las Compuestas. Tesis presentada en Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad de Buenos Aires. 1944; 1-22.

Achiote

Nombre científico: *Bixa orellana* L.

Familia: Bixaceae

Nombres populares:

Español: *achiote* (Méjico, Perú, Cuba, Puerto Rico, Argentina), *bixa*, *bija* (Antillas, Panamá, Colombia), *urucú* (Bolivia, Paraguay), *urucum*, *achote*, *rocú*, *onoto* (Venezuela y Guayana), *guajachote* (El Salvador), *analto* (Honduras), *arnato*, *color ipiacu* (Guatemala)

Inglés: *annatto*

Otros: *annatto* (Italiano), *rocouyer* (Francés), *orleansbaum* (Alemán), *diteque* (Angola), *ósun* (África)



Resumen

Bixa orellana (Bixaceae) es un arbillo originario de las regiones cálidas de América. Conocido por el nombre popular de achiote, es una de las especies vegetales con mayor acreditación de espectro terapéutico popular, fama que le llega de más de cuatro siglos de uso por las comunidades indígenas sudamericanas. Además de su importancia como especie medicinal, es común encontrar referencias sobre el uso popular de sus semillas como condimento, saborizante y colorante de las comidas. Esto se debe en parte gracias a la presencia de bixin y norbixin, colorantes inocuos desde el punto de vista de uso humano, y de importancia primordial en la industria alimenticia y cosmética. Desde el punto de vista farmacológico, existen estudios que destacan las propiedades antimicrobianas, hipoglucemiantes, y antioxidantes de los extractos y sus componentes.

Summary

Bixa orellana (Bixaceae) is a small tree or shrub native to the tropical regions of America. Also known by the common name of annatto, during the past centuries *B. orellana* has been perhaps one of the most renown medicinal plants throughout the region, not only because of its medicinal uses, but also due to the importance of bixin and norbixin, two natural colorants present in the seeds that have become of extreme importance within the cosmetic and food industries. From a pharmacological point of view, several studies have focused on the antimicrobial, hypoglycemic and antioxidant properties of the extracts and some isolated chemical components.

Descripción botánica

Árbol o arbusto perenne, caracterizado por presentar un follaje de 3-8 metros de alto, hojas alternas largamente pecioladas, acorazonadas, glabras o pubescentes, que pueden medir hasta 15 o 20 cm de largo. Las flores, grandes y vistosas, son de color blanco, rosado o púrpura, de 3 a 5 cm de diámetro, dispuestas en panuelas terminales, y hacen su aparición (en áreas tropicales) entre febrero y agosto. Presentan una corola formada por cinco pétalos de color rosa claro y numerosos estambres dorados. El fruto es una cápsula espinosa oscura, avovada, que mide entre 2 y 5 cm de largo, dehiscente por dos valvas que contienen entre 30 y 40 semillas, con una cobertura rojiza-anaranjada, que presenta dos sus-

tancias colorantes naturales, llamadas bixin y norbixin. (Germosén Robineau, 1996; Gupta, 1995)

Distribución geográfica - Ecología

Originaria de Centroamérica, se distribuye geográficamente desde México hasta el Brasil y norte de Argentina (Salta, Formosa y Corrientes), creciendo por lo general en zonas cálidas. También se encuentra cultivada. Otros creen que la especie es nativa de América tropical (probablemente de la cuenca amazónica donde las otras especies del género crecen silvestres), pero ahora está ampliamente introducida también en los trópicos del Viejo Mundo. Cultivada desde el nivel del mar hasta los 2500 m, restringida a bosques tropicales bajos de suelos

ricos, se la cultiva en suelos de buen drenaje y cerca de riberas de ríos. Florece durante los meses de agosto-febrero. (Alonso, 2004; Gupta, 1995)

Agrotecnología del cultivo

Aunque se trata de una especie poco exigente en cuanto a calidad de suelo, el hecho de preparar correctamente el terreno con aradas y rastreadas acordes a su constitución físico-química, sumado a un buen drenado que evite encharcamientos, generará mejores rendimientos si se pretende hacer un cultivo industrial. De acuerdo con Herbotecnia.com (2004) se recomienda lo siguiente:

Siembra: La siembra se puede realizar por semillas (de alto poder germinativo), estacas o injertos. La mejor época es a inicios de primavera, pudiéndose prolongar a toda la estación. En caso de siembra directa se ubicarán 3-4 semillas por hoyo (0,40 cm de ancho y 0,40 cm de profundidad) y después se hace raleo dejando las plántulas más vigorosas. Conviene hacer un sombreado cuando la planta alcanza 35 cm de altura. Si se va a trabajar con almácigos (conveniente), se hará bajo sombra y se trasplantarán cuando la planta alcance 25-30 cm de alto. Durante la plantación, el desmalezamiento y regado debe hacerse con frecuencia. Para multiplicar determinados clones conviene efectuar el método por estacas. En tanto, el injerto logra mejor rendimiento y uniformidad en la madurez de las cápsulas. En la plantación definitiva se opta por un distanciamiento entre plantas variable (3 x 4 metros, 4 x 4 m, 4 x 5 m, 5 x 5 m e incluso mayores), dependiendo principalmente de la fertilidad del suelo.

Labores: El desmalezamiento durante el crecimiento plantular requiere dos deshierbes anuales, ya sea con azada o con cultivador. Cuando la plantación es adulta, basta una sola limpieza en el año. Una poda, por lo general cada dos años, será necesaria para quitar de las plantas las ramas secas, chupones, etc., que afectan el rendimiento.

Fertilización: Dependerá de las necesidades que se aprecien durante el desarrollo del cultivo, pues no hay experiencias suficientes.

Plagas y enfermedades: Los enemigos del achiote no han sido tampoco objeto de estudios científicos. Sin embargo, en otros países, se han identificado varias plagas como hormigas (*Atta* sp), trips (*Selenothrips* sp), arañuelas rojas (*Tetranychus* sp.) y cochinillas (*Pseudococcus* sp). En cuanto a enfermedades, se han observado las manchas de la hoja (*Cercospora* sp.) en arbustos expuestos a la sombra, oídio polvoriento (*Oidium* sp), royas (*Uredo* sp), entre otras.

Cosecha: La primera cosecha se inicia entre los 18 y 24 meses de efectuada la plantación, en tanto a los 3-4 años los arbustos ya comienzan a producir comercialmente. Cada plantación tiene un rédito en promedio de 12 años, siendo mayor si los terrenos son fértiles. Los frutos (dehiscentes) maduran en primavera, recolectándose con canastas o batteas. Luego se extraen las semillas (previamente asoleadas para mejor fijación del colorante). Si el colorante no se extrajo rápidamente, se expondrán las semillas al sol (3-4 días) en capas finas, sobre superficie limpia, debiéndose remover con frecuencia. Ya secas, las semillas se envasan para ser vendidas.

Rendimiento y procesamiento: El rendimiento promedio de una plantación es de 1 000 kg/ha de frutos secos (en condiciones óptimas puede alcanzarse 2 000 kg/ha), representando las semillas el 50-60% del peso total, es decir, unos 500-600 kg/ha. La materia colorante obtenible (a partir de semillas frescas) se estima en un 10% del peso de la semilla. Como solvente de extracción se emplea el agua, concentrándose luego el extracto por evaporación, y obteniéndose luego una pasta que puede ser secada hasta el estado de polvo; este se mezcla con aceite para la obtención del "achiote en grasa". Industrialmente, la extracción se realiza por métodos químicos (soda o solventes orgánicos o por aceites vegetales).

Parte utilizada

Semillas (principalmente arilo y pulpa), raíz y hojas. Los pigmentos de las semillas de *achiote* tienen poca estabilidad a la luz y las altas temperaturas, por lo que deben ser mantenidos en ambiente fresco y aireado, al abrigo de la luz solar y con preferencia en frascos color ámbar.

Adulterantes

No se citan adulterantes en la literatura consultada. Por el contrario, la *bixina* es utilizada fraudulentamente como colorante de los productos derivados de la *pimienta* o *cayena*. (Di Stasi e Hiruma Lima, 2002)

Historia

El *achiote* es conocido desde las épocas precolombinas y fue descrito tanto por cronistas europeos como por los propios indígenas. Su nombre genérico *Bixa* deriva de la denominación conferida por los nativos de la Isla Española (Santo Domingo), en tanto el nombre de especie fue conferido en honor al botánico y explorador don Francisco de Orellana. La denominación popular *urucum* proviene del vocablo tupí *uru-ku* que significa *amarillo*, en tanto

su otro nombre popular *achiote* deriva de una voz náhuatl *achiotl* con la cual se conocía a esta especie en México. Las tribus que se asentaban en las orillas del Orinoco se untaban desde la cabeza a los pies con una mezcla de aceite y semillas de *achiote*. Lo mismo acontecía con los indígenas de Honduras. Esta untura no sólo cumplía con ritos ceremoniales o camuflaje, sino que los protegía contra las picaduras de insectos y del intenso sol. (Alonso, 2004; Gupta, 1995)

Los primeros escritos acerca del uso de *B. orellana* figuran en el diario de a bordo del primer viaje realizado por Cristóbal Colón; fue Fernández de Oviedo y Valdés quien años más tarde denominó por primera vez a esta especie con el nombre de *bixa o bija*, ya que los indígenas llamaban al arte de pintarse con esta planta *embijado*. Esta técnica consistía en mezclar grasa en caliente con las semillas, de donde extraían la materia colorante; para ello empleaban grasas o aceites animales provenientes de yacarés, huevos de tortuga o iguanas, y obtenían así una pasta viscosa rojiza con la que untaban todo el cuerpo. (Alonso, 2004)

El *achiote* fue rápidamente exportado por los expedicionarios europeos al viejo continente (en los aranceles reales de 1778 cotizaba cada quintal de *achiote* a 1600 reales) y desde allí partía a Asia, África y Polinesia, lugares donde en la actualidad crece espontáneamente. De la práctica de su cultivo se encontraron grabados en antiguas sepulturas peruanas. Otra forma de utilizar el poder colorante de sus semillas era a través de las tinciones de sus tejidos, menajes y alimentos, como en los casos del chocolate (*cacao de urucú*) o usos similares al *azafrán*. Los indios *chiriguayos* lo cultivaron y lo intercambiaban por otras sustancias con los indios del Chaco. Aún hoy existen comunidades indígenas que se tiñen con fines ceremoniales (los indios *colorados* del Ecuador o los indios *urucum* del Amazonas brasileño). (Duke y Vázquez, 1994)

Según refiere Piso, desde el siglo XVII, en casos de envenenamiento por ácido prúsico presente en *mandioca* o *yuca agria* (*Manihot sculenta*), los indígenas utilizaban las semillas como antídoto (tener en cuenta que los tubérculos de la *yuca*, para que sean comestibles, deben cocinarse a efectos de eliminar los heterósidos cianogénicos que contiene). Asimismo, en la epidemia de viruela acaecida en Guatemala entre 1908 y 1910, algunos autores mencionaron la gran utilidad dispensada por estas semillas para evitar las huellas que dejaba en la piel esta enfermedad. (Saravia Gómez, 1995) En el Río de la Plata, Hieronymus (1882) hacía referencia al efecto laxante de la masa pulposa que envuelve la semilla, con una efectividad similar al *ruibarbo*. El

achiote se considera una de las plantas incorporadas a los rituales afro-brasileños característicos del norte de ese país.

Usos medicinales

El *achiote* es una de las especies vegetales con mayor acreditación de espectro terapéutico popular, fama que le llega de más de cuatro siglos de uso por las comunidades indígenas sudamericanas. Por ejemplo, en la Amazonía Peruana, se colocan las semillas trituradas directamente sobre la piel para el tratamiento de granos. Los indígenas de varias etnias suelen colorear los alimentos y pintar el cuerpo con las semillas, también utilizadas como repelente de insectos. El fruto es considerado antisentérico, antipirético, afrodisíaco, astringente y diurético. (Ramirez *et al.*, 1988) Las hojas son utilizadas para tratar enfermedades de la piel, del sistema digestivo, hepatitis y otras afecciones hepáticas. (Duke y Vásquez, 1994) Bennet (1992) menciona el uso medicinal del *achiote* entre varios grupos étnicos de la Amazonía, incluyendo los Cofán, Quechua, Siona, Shuar y Waorani en el Ecuador, Chacobo en Bolivia, Bora en el Perú y Panare en Venezuela.

Respecto al uso de la semilla, Alonso (2004) explica que se le atribuyen propiedades astringentes, febríferas, antisentéricas, diuréticas y afrodisíacas. En forma de infusión o jarabe se utilizan con fines expectorantes en casos de bronquitis (Brasil), mientras que la pulpa, aplicada directamente en heridas de piel y quemaduras, evitaría la formación de ampollas (Cuba y Guatemala). En Colombia se prepara la decocción de las semillas o de la parte interna del fruto en leche y se practican gargarismos en casos de amigdalitis. El beber esta infusión le otorgaría propiedades afrodisíacas y digestivas. Con ellas también pincelan las ampollas formadas por el herpes zóster y eczemas de la piel. Es común en Centroamérica hacer un extracto con las semillas y aplicar el polvo resultante solo o junto a infusión de *manzanilla* en procesos inflamatorios locales. Para hacer el extracto se colocan las semillas en un recipiente con agua y se deja reposar toda la noche. Al día siguiente se refriegan las semillas contra el fondo para que se vaya desprendiendo el colorante, dejándolo luego precipitar. A continuación se tira el agua y se extrae la masa rojiza para dejarla secar al sol. En algunas regiones del Caribe se emplean las semillas en una suspensión oleosa para tratar la diabetes. (Germosén Robineau, 1996)

Las hojas se emplean en forma de cataplasma para aliviar cefaleas. Su decocción se utiliza en forma de gargarismos en afecciones de garganta (Bolivia), contra enfermedades hepáticas (Colombia), diurético, enfermedades cardíacas, afrodisíaco y expec-

torante (Brasil) y para combatir diarreas, fiebres, sarampión y disenterías (Honduras). El jugo obtenido de las hojas machacadas se utiliza como antiemético y antidiarreico (Guatemala). (Germosén Robineau, 1996; Gupta, 1995)

La raíz en decocción era usada antiguamente como digestivo; En la actualidad como antiasmático (Cuba), diurético y antiinflamatorio (Guatemala). (Saravia Gómez, 1995) La corteza machacada y macerada en agua es utilizada en casos de ictericia, disentería y como desintoxicante. Su infusión como antidiarreica y calmante en hemorroides. (Argentina) Del tronco se obtiene una sustancia gomosa semejante a la *goma arábiga*, utilizada en la elaboración de soluciones emolientes. (Alonso, 2004)

Otros usos

Es común encontrar referencias sobre su uso popular como condimento, saborizante y colorante de las comidas. La *bixina* (insoluble en agua y soluble en grasas) es la sustancia empleada como colorante de alimentos, siendo inocua para la salud. Se la usa para dar coloración más marcada a quesos, mantequillas, margarinas, grasas, aceites, huevos, fideos, cereales, salchichas, bebidas enlatadas, helados, caramelos, chocolates, carnes y como sustituto del *azafrán* en comidas caseras. En Inglaterra, por ejemplo, la *bixina* le da tinte o coloración a una variedad de queso llamado *Red Leicester*. (Carvalho, 1999; Castro, 1999; Evans, 2000, Leung y Foster, 1996; Scotter et al., 2000)

En la industria alimenticia el *achiote* puede prepararse de tres formas diferentes (Castro, 1999), como se describe a continuación:

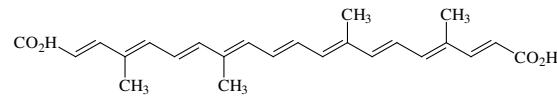
- El *achiote liposoluble* es un extracto en suspensión aceitosa, preparado a partir del pericarpio de las semillas, con aceite vegetal comestible. Es utilizado en los productos alimentarios grasos (materias grasas en general, como la mantequilla) y en la industria cosmética para la preparación de filtros solares.
- El *achiote hidrosoluble* es preparado mediante extracción con hidróxido de sodio o potasio, a partir del pericarpio de las semillas o también por hidrólisis. Se obtiene así un colorante de suma importancia para la industria láctea (quesos, yogures, etc.).
- El extracto en polvo de *achiote* se obtiene a partir del pericarpio de las semillas por extracción con una solución hidroalcohólica alcalina (amoniacal). Se emplea en la industria alimenticia ya que puede ser utilizado en sustancias lipo-

o hidrosolubles. Las emulsiones tipo aceite en agua (O/W) se emplean para colorear helados y cereales.

Constitución química

Semillas: Son ricas en carotenoides expresados como provitamina A (1000-2000 UI/g de semilla seca). Entre ellos destacan la *bixina* (1-5% de la droga seca), *betabixina*, *metilbixina*, *norbixina*, *orellina*, *zeaxantina*, *beta-caroteno* (6,8-11,3 mg/100 g), *luteína* y *criptoxantina*. También contienen *pentosanos*, *pectinas*, *proteínas*, *taninos* y un aceite esencial (el *ishwarano* es el mayor componente) con un alto tenor de ácidos grasos poliinsaturados, carbohidratos (66,5%) y menor proporción de *ácido linoleico* y *oleico*. (Bressani et al., 1983; Mercadante, 1996; Wurts y Torreblanca, 1983) También se detectó la presencia de terpenos del tipo *E-geranolgeraniol* (57% del peso seco), *farnesilacetona*, *geranylgeraniol-octadecaonato*, *geranylgeraniol-formato* y δ -*tocoatrienol*. (Jondiko y Pattenden, 1989)

La *bixina* (monometiléster de la *norbixina*) es de color rojo-anaranjado; es insoluble en agua y soluble en grasas, ceras y resinas. Es el principal componente (en especial el isómero *cis*) en las preparaciones liposolubles que se expenden en farmacia. La forma *cis* es inestable y durante la extracción se convierte en la forma *trans* (isómero estable). La *norbixina* es obtenida por hidrólisis alcalina de la *bixina*. Es de color amarillo y soluble en agua.



Norbixina

Hojas: Contienen flavonoides (*apigenina*, *hipoaleolina*, *cosmosiina*, etc.), diterpenos (*farnesilacetona*, *geraniol*, *geraniol formato*), alcaloides (vestigios), *ácido gálico* (benzenoide) y aceite esencial (*bixaagreno* o *ishwarano*). (Mercadante, 1996)

Análisis proximal de 100 g de la semilla seca (Duke y Astchley, 1986): proteínas (13-17%): *triptofano*, *lisina*, *metionina*, *isoleucina*, *fenilalanina*, *treonina* y *caseina*; grasa (5%); cenizas (5,4%); altas concentraciones de *fósforo*, escasas de *calcio* y 0% de agua. En 100 g de planta fresca tenemos: calorías (54), agua (84,4 g), grasas (0,3 g), carbohidratos (14,3 g), fibra (0,5 g), ceniza (1 g), *calcio* (7 mg), *fósforo* (10 mg), *hierro* (0,8 mg), *caroteno* (90 ug), *riboflavina* (0,05 mg), *niacina* (0,3 mg) y *ácido ascórbico* (2 mg).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

El achiote es ampliamente utilizado en la industria alimenticia como colorante. Sin embargo, varios estudios realizados con los carotenoides de la semilla han demostrado interesantes efectos biológicos que a continuación se detallan:

Actividad antimicrobiana: Las hojas administradas en forma de tintura demostraron acción inhibitoria sobre *Neisseria gonorrhoeae*, siendo esta la más activa entre 46 plantas estudiadas. (Cáceres *et al.*, 1995) No así la tintura, elaborada con las semillas o con la raíz, que se había señalado con anterioridad con iguales propiedades. (Morton, 1981) La tintura de la raíz tampoco resultó efectiva frente a *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae* y *Shigella flexneri*, siendo sólo activa en *Salmonella typhi*. (Cáceres *et al.*, 1990)

Las hojas en infusión también demostraron actividad inhibitoria frente a *Trichomonas vaginalis* y sobre flora dermatofítica (Cáceres, 1990). La tintura elaborada con corteza y hojas presentó actividad contra *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *S. typhi* y *S. flexneri*. También frente a *Aspergillus flavus*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton rubrum*. Un componente triterpenoide de la hoja, el *ácido alfitólico*, demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*. (Freixa *et al.*, 2002) Investigaciones realizadas en Canadá dan cuenta de que el extracto etanólico de las hojas posee efectos inhibitorios *in vitro* sobre el crecimiento de cultivos de bacterias Gram (+) tales como *B. subtilis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogens* y *Streptococcus faecalis*. En cuanto a cultivos Gram (-), como es el caso de *E. coli*, los resultados fueron algo menores, del mismo modo que frente a los hongos *Candida utilis* y *Aspergillus niger*. (Irobi *et al.*, 1996) Un estudio efectuado en Perú demostró que el extracto liofilizado de hojas frescas posee efecto antifúngico *in vitro* sobre *C. albicans* en concentraciones de 250-500 mg/ml. (Silva *et al.*, 1998) Otros estudios realizados con extractos etanólicos del fruto, semillas y las hojas demostraron actividad antibacteriana *in vitro* en *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. aureus*, *C. albicans*, y *S. typhi*. (George y Pandalai, 1949; Fleischer *et al.*, 2003) En cuanto a *C. albicans*, el extracto etanólico (70%) de las hojas demostró una actividad inhibitoria similar a la *nistatina*. (Fleischer *et al.*, 2003)

En un estudio realizado en Brasil, Braga *et al.* (2007) mostraron actividad del extracto metanólico frente a *Cryptococcus neoformans*, mientras que en Colombia se observó que el extracto etanólico posee actividad

in vitro frente a *S. aureus*, *E. coli* y *Bacillus cereus*. En el caso *B. cereus*, la acción fue mayor a la observada en el *sulfato de gentamicina*, sustancia utilizada como referencia. (Rojas *et al.*, 2006)

Por último, un estudio llevado a cabo en Cuba demostró que ciertos extractos de *B. orallana* desarrollan actividad inhibitoria frente a formas de promastigotes y amastigotes de *Leishmania amazonensis*. (García *et al.*, 2011)

Al respecto, un nuevo estudio efectuado en lesiones de piel de ratones con el aceite esencial de las semillas, demostró actividad inhibitoria frente a las formas intracelulares de amastigotes de *L. amazonensis*, mostrando una CI50 = 8.5 µg/mL. (Monzote *et al.*, 2013)

Actividad antimarialaria: Es interesante destacar que sobre un total de 178 especies empleadas por la etnia Tacana (Bolivia), sólo cinco extractos (entre ellos el *B. orellana*) demostraron una fuerte actividad antimarialaria en el test de inhibición de la polimerización hematínica en dosis de 2,5 mg/ml. (Baelmans *et al.*, 2000) Si bien el extracto mostró una inhibición mayor al 70% en la polimerización de la *hematina*, lo que sugiere una potencial actividad antimarialaria, no fue capaz de inhibir el crecimiento *in vitro* de *Plasmodium falciparum*.

Actividad hipoglucemiante: Estudios farmacológicos realizados en Jamaica mostraron que el extracto acuoso y clorofórmico de la semilla introducido por intubación gástrica en perros anestesiados demostró una acción hipoglucemianta significativa y no insulino-dependiente. (Morrison y West, 1985) Lo mismo se observó para las raíces en forma de decocción. (Saravia Gómez, 1995) Paradójicamente, el extracto alcohólico provocó hiperglucemia en perros anestesiados, lo cual se debería a la presencia del *metil-éster trans-bixina*. El examen de los tejidos reveló daño mitocondrial y en el sistema retículo endotelial de hígado y páncreas. (Morrison, 1985; Morrison *et al.*, 1991) En estudios posteriores, los mismos autores observaron que la administración del extracto de semillas en perros produce un incremento en las concentraciones de *insulina* en sangre, un incremento en la afinidad de la misma por los receptores insulínicos. (Russell *et al.*, 2005), y una estimulación en la utilización periférica de *glucosa*. (Russell *et al.*, 2008) Por ello, sugieren que el efecto del extracto dependería en gran medida de su forma de preparación.

Acción antiinflamatoria y analgésica: La infusión no demostró actividad antiinflamatoria en modelos experimentales de edema plantar inducidos por ca-

rragenina en ratas. (Lagos Witte, 1988) En cambio, en ese mismo modelo inflamatorio la asociación (2:1) del extracto acuoso atomizado de las hojas de *B. orellana* y corteza de *U. tomentosa* demostró efectos antiinflamatorios estadísticamente significativos por vía oral y cicatrizantes por vía tópica. (Arroyo y Li, 1999) Otro estudio similar demostró que el extracto acuoso de las hojas posee actividad antiinflamatoria en un modelo de edema plantar inducido por *bradiquinina*, y que la misma podría deberse a una reducción en la producción de óxido nítrico. (Yoke Keong et al., 2001) La administración a ratas del extracto acuoso liofilizado de *achiote*, en dosis entre 0,41 y 0,82 g/kg, demostró efecto analgésico. (Silva et al., 1998)

La actividad antiinflamatoria también pudo ser demostrada en un modelo de edema e inflamación plantar en ratas inducida por histamina, a partir del extracto acuoso de las semillas, evidenciando una disminución de la permeabilidad vascular por medio de una reducción en la expresión del óxido nítrico y del factor de crecimiento endotelial vascular. (Yong et al., 2013)

Actividad antioxidante: La concentración de provitamina A y carotenos presentes en las semillas le otorgan actividad antioxidante, que estaría relacionada en la protección frente a los radicales libres generados por radiación UV. (Rizzini y Mors, 1976) En ese sentido, la *norbixina* protege a células de *E. coli* sometidas a radiación UVC (2,54 nm), bloqueando la producción de los radicales libres peróxido de H⁺ y paracuato. (Tavares da Silva, 2004) Asimismo, estudios *in vitro* utilizando plásmidos y el test de Ames sugieren que la *norbixina* reduce el daño oxidativo al DNA (Kovary et al., 2001), mientras que la inclusión de extractos de las semillas en la dieta de ratones experimentales inhibe la lipoperoxidación de células cerebrales ocasionada por administración de *ciclofosfamida*. (Oboh et al., 2011)

La bixina, a través de su mecanismo antioxidante, demostró en ratas reducir la genotoxicidad hepática inducida por 1,2-dimetilhidracina, aunque no pudo suprimir los daños en el ADN de células colónicas ni las lesiones preneoplásicas inducidas por dicho tóxico (De Oliveira et al., 2013).

Otras acciones de interés: El extracto acuoso de las raíces demostró efecto relajante en ileon aislado de cobayo (en dosis de 1 mg/k) y actividad antisecretora gástrica en ratas (en dosis de 400 mg/kg), mientras que el extracto hidroalcohólico inhibe la enzima *prostaglandina sintetasa* en concentraciones de 750 µg/mL. (Tseng et al., 1992) El extracto liofilizado de hojas, en dosis de 1,5 y 10 mg/mL de-

mostró efecto relajante en músculo liso de intestino de ratas (Silva et al., 1998). El extracto acuoso de la raíz, administrado a ratas en dosis de 50 mg/kg, también determinó hipotensión arterial, y en dosis de 21 mg/k, una sedación leve. (Cáceres, 1990) La decocción de la semilla y hojas en dosis de 320 mg/ml no presentó actividad cardiotónica en tejido cardíaco de cobayo. (Carbajal et al., 1991)

Tanto el extracto acuoso como el etanólico inhiben la proliferación de células de linfoma Molt₄ (Weniger et al., 1993), mientras que Tibodeau et al. (2010) demostraron que la *cis-bixina* posee efectos citotóxicos *in vitro* frente a una amplia gama de células de mieloma, posiblemente gracias a su capacidad de inhibir la actividad de las enzimas *tiorredoxina* y *tiorredoxina reductasa*. En tanto, la bixina evidenció reducir la genotoxicidad inducida por el agente antineoplásico cisplatino en cultivos de células PC, reduciendo el daño del ADN en el test de micronúcleos. (Dos Santos et al., 2012)

El extracto acuoso de la semilla y administrado por vía intraperitoneal en ratas provocó una disminución de la actividad motora y una elevación de la diuresis, sin señales de toxicidad. Asimismo, la decocción de las hojas indujo la contracción del útero aislado de la rata. La administración intradérmica a ratas del extracto acuoso inhibió en un 100% la capacidad generadora de hemorragias provocadas por el veneno de *Bothrops atrox*. (Otero et al., 2000a; 2000b) El extracto acuoso de las semillas administradas a ratas en modelos de hiperlipidemia inducida por Tritón, etanol y fructosa, demostró revertir la producción de hipertrigliceridemia de manera significativa. (Ferreira et al., 2012)

Shilpi et al (2006) realizaron estudios farmacológicos preliminares en ratas, y observaron actividad sedante, anticonvulsiva, analgésica y antidiarreica en el extracto etanólico de las hojas. El aceite de achiote presentó *in vitro* actividad fotoprotectora y antioxidante frente al radical DPPH. (Gumiero et al., 2012)

Un ensayo clínico randomizado y de doble ciego en 1478 pacientes con hiperplasia benigna de próstata y realizado en la Universidad Cayetano Heredia de Perú mostró que la administración de un extracto de *achiote* no produjo beneficios significativos en comparación con el grupo placebo. (Zegarra et al., 2007)

Toxicología - Efectos adversos

Sobre uso tradicional: No se han observado a dosis usuales, en cambio, dosis muy elevadas pueden tener un efecto purgante y hepatotóxico. Sólo se reportó un caso de anafilaxia debido a la ingesta de leche y cereales que contenían colorantes de *B. orellana*, manifestándose el cuadro a través de urticaria, angioedema y severa hipotensión arterial.

(Nish *et al.*, 1991). En perros se detectó con la administración de la semilla a dosis muy altas, toxicidad hepática y pancreática, con aumento de la insulina en sangre. Dicha toxicidad disminuyó con la administración de *riboflavina*. (Morrison *et al.*, 1987) El suministro de 750 mg/día del polvo de la hoja a lo largo de seis meses, no ha resultado tóxico (Stohs, 2013).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: De acuerdo con los trabajos del grupo científico TRAMIL realizados en la flora caribeña, se determinó que la administración de la infusión de las hojas en dosis de 5 g/kg en ratas no resulta tóxica. De igual modo ocurre con la ingesta de las semillas (Serrano y Sandberg, 1988) y el agregado de 250 mg/ml de *bixina* en cultivos de fibroblastos humanos. (Weniger *et al.*, 1993) Por otro lado se determinó que la DL₅₀ de la administración de un extracto de la semilla por vía intraperitoneal en ratones es de 700 mg/kg y por vía oral de 1.092. (± 200) mg/kg García y Sáenz, 1995) En Perú se llevó a cabo un estudio de toxicidad aguda en ratas con el extracto liofilizado por vía IP., determinándose la DL₅₀ en 0,4 g/kg a las 72 horas. El mismo extracto suministrado por vía oral produjo 100% de muertes a las 24 horas en una dosis de 17,86 g/kg. (Silva *et al.*, 1998)

Los estudios de toxicidad aguda para *rutina* y *bixina* (0,01 mol/kg) efectuados en conejos hiperlipémicos a lo largo de 28 días de tratamiento, demostraron la inocuidad de ambas sustancias. (Lima *et al.*, 2003) La determinación de la DL₅₀ de la combinación (2:1) del extracto acuoso de hojas de *B. orellana* y corteza de *U. tomentosa* demostró muy baja toxicidad, del orden de 28 000:14 000 mg/k. La administración subcrónica de dicha combinación no provocó alteraciones en los parámetros de proteínas totales, *albúmina*, *globulinas* y *transaminasas*. (Arroyo y Li, 1999)

Status legal

Se encuentra aprobado como colorante para alimentos en la mayoría de los códex alimentarios, inscripto en la Farmacopea asiática (1977) y recomendado por la Farmacopea caribeña, (Germosén Robineau, 1997) Figura en clase 1 (hierbas seguras en uso apropiado) por la American Herbal Products Association de USA. (McGuffin *et al.*, 1997) La FDA (Food & Drug Administration) norteamericana acepta el extracto preparado de las semillas como aditivo alimentario. De igual modo, el Código alimentario argentino y brasileño también lo incluyen, siendo conocido como naranja natural nº 4 (CI 75120). En Europa, tanto la *bixina* como la *norbixina*, lipo e hidrosoluble respectivamente, están registradas como colorante alimentario autorizado por la Unión Europea (E160b).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Guimaraes y De Souza, 2003; Palacios J, 1997; Alonso, 2004)

Infusión: 10-15 g de raíz o semillas en un litro de agua (tomar 1-3 tazas al día). De emplearse la corteza la infusión es al 2%.

Pollo: Hasta 1 g de raíz o semillas al día.

Uso externo: Las experiencias farmacotécnicas clínicas recomiendan la dilución 1:4 (10 g de polvo de semillas para 40 mL de aceite) como dosis de preparación adecuada. También puede aplicarse la infusión en aplicación tópica. En fitocosmética se emplea el extracto oleoso al 2-6% como agente protector solar o bronceador. También se preparan cápsulas con polvo de *achiote* solo o en combinación con betacaroteno o extractos de zanahoria, para otorgar un color bronceado a la piel sin demasiada exposición solar. Los resultados son menores y más lentos que los obtenidos por cataxantina, aunque menos peligrosos y sin tinción de las palmas de las manos.

Contraindicaciones

El consumo de las semillas o la raíz puede resultar abortivo. (Morton, 1981)

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Arroyo J, Li E. Estudio farmacológico y tóxico de la asociación (2:1) del extracto acuoso atomizado de la corteza de *Uncaria tomentosa* Wild DC y de las hojas de *Bixa orellana*. Abstract P-14. III Congreso Internacional de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos, Chile, 23-26 oct 1999.
- Baelmans R, Deharo E, Bourdy G, Muñoz V, et al. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. IV. J Ethnopharmacol. 2000; 73: 271-275.
- Bennet B. Plants and people of the Amazonian rainforests. BioScience 1992; 42: 599-607.
- Braga FG, Bouzada ML, Fabri RL, de O Matos M, et al. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. J Ethnopharmacol. 2007; 4: 396-402.
- Bressani R, Porta España de Barneon F, Braham J, Elías L, Gómez Brenes R. Chemical composition, amino acid content and nutritive value of the protein of the annatto seed (*Bixa orellana*). Arch Latinoam Nutr 1983; 33: 356-376.
- Cáceres A, Cano O, Samayoa B, Aguilar L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. I. Screening of 84 plants against enterobacteria. J Ethnopharmacol. 1990; 30: 55-73.
- Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cohobón E, et al. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. J Ethnopharmacol. 1995; 48: 85-88.
- Carbalal D, Casaco A, Arruzazabala L, González R, Fuentes V. Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in Cuban folk medicine. J Ethnopharmacol. 1991; 33: 21-24.
- Carvalho P. Annatto: technological advances and perspectives. Arch Latinoam Nutr 1999; 49 (3 Suppl. 1): 71S-73S.
- Castro E. Los aceites en cosmética. Fitociencia 1999; 2: 14-16.
- De Oliveira P, de Andrade K, Paula M, Oliveira Acésio N, da Silva Moraes T, Borges P, Barcelos G, Tavares D. Bixin protects hepatocytes against 1,2-dimethylhydrazine-induced genotoxicity but does not suppress DNA damage and pre-neoplastic lesions in the colon of Wistar rats. Mutat Res. 2013 Nov 15. pii: S1383-5718(13)00320-3.
- Di Stasi C, Hiruma Lima C. Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. São Paulo (Brasil): UNESP, 2002; 201-204.
- Dos Santos G, Mendonça L, Antonucci G, Dos Santos A, et al. Protective effect of bixin on cisplatin-induced genotoxicity in PC12 cells. Food Chem Toxicol. 2012; 50(2): 335-40.
- Duke J, Astchley A. Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants. Boca Ratón (EEUU): CRC Press, 1986; 389.
- Duke J, Vásquez R. Amazonian Ethnobotanical Dictionary. Boca Ratón (EEUU): CRC Press, 1994; 31.
- Ferreira J, Sousa D, Dantas M, Fonseca S, et al. Effects of *Bixa orellana* L. Seeds on Hyperlipidemia. Phytother Res. Mar 26 2012. doi: 10.1002/ptr.4675. [Epub ahead of print]
- Fleischer T, Ameade E, Mensah M, Sawer I. Antimicrobial activity of the leaves and seeds of *Bixa orellana*. Fitoterapia 2003; 74: 136-138.
- Evans W. Annato: a natural choice. Biologist 2000; 47: 181-184.
- Fox B, Cameron A. Ciencia de los alimentos, nutrición y Salud. Londres: Limusa Noriega Editores, 1992.
- Freixa B, Vila R, Bighelli A, Castola V, et al. Alphitolic acid: an unusual triterpenoid from leaves of *Bixa orellana* and evaluation of its antifungal activity. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster. B-198. Sep 8-12 2002.
- García D, Sáenz T. Toxicidad aguda de algunas plantas TRAMIL. Sevilla: Universidad de Sevilla, 1995.
- García M, Monzote L, Montalvo A, Scull R. Effect of *Bixa orellana* against *Leishmania amazonensis*. Forsch Komplementmed 2011; 18(6):351-3.
- George M, Pandai K. Investigation of plants antibiotics. Indian J. Med. Res. N° 37, 1949.
- Germosén Robineau L (Ed.). Farmacopea caribeña. Santo Domingo: TRAMIL, 1997.
- Guimaraes C, De Souza M. Uso terapêutico de plantas medicinais com atividade no trato respiratório e sistema nervoso central. Parte I. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Minicurso 3. Itajaí, SC (Brasil). 15-18 set 2003.
- Gumiero V, Agostino L, Fonseca M, Rocha Filho P. Avaliação da atividade antioxidante e fotoprotetora dos óleos de urucum e café verde. Rev. Fitoterapia 2012; 12 (S1): 112.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995; 198.
- Herbotecnia.com. Cultivo del achiote (*Bixa orellana*). 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Hieronymus J. Boletín de la Academia Nacional de Ciencias de Córdoba 4 (III y IV), 1882.
- Irobi O, Moo Young M, Anderson W. Antimicrobial activity of annatto extract. Int J Pharmacog. 1996; 34: 87-90.
- Jondiko I, Pattenden G. Terpenoids and an apocarotenoid from seeds of *Bixa orellana*. Phytochemistry 1989; 28: 3159-3162.

- Kovary K, Louvain T, Costa e Silva M, Albano F, et al. Biochemical behaviour of norbixin during in vitro DNA damage induced by reactive oxygen species. *Braz J Nut.* 2001; 85: 431-440.
- Lagos Witte S. Estudios etnobotánicos de plantas hondureñas. *Rev. Universidad UNAH.* 1988; 86-92.
- Leung A, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients. 2 ed. New York: J Wiley & Sons, 1996.
- Lima L, Oliveira T, Nagem T, Pinto A, et al. Toxicidade Aguda de Rutina e Bixina de *Bixa orellana*. *Acta Farm Bonaerense* 2003; 22: 21-26
- McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. Botanical Safety Handbook. Boca Raton: CRC Press, 1997.
- Mercadante A. Isolation of methyl 9'-apo-6'-licopenoate from *Bixa orellana*. *Phytochemistry* 1996; 41: 1201-1203.
- Monzote L, García M, Scull R, Cuellar A, Setzer W. Antileishmanial Activity of the Essential Oil from *Bixa orellana*. *Phytother Res.* 2013 Aug 27. doi: 10.1002/ptr.5055.
- Morrison E, Thompson H, Pascoe K, West M, Fletcher C. Extraction of an hyperglycaemic principle from the annatto (*Bixa orellana*), a medicinal plant in the West Indies. *Trop Geogr Med.* 1991; 43: 184-88.
- Morrison E, West M. The effect of *B. orellana* on blood sugar levels in the anesthetized dog. *West Indian Med J.* 1985; 34: 38-42.
- Morrison E, Smith Richardson S, West M, Brooks S, et al. Toxicity of the hyperglycaemic-inducing extract of the annatto (*Bixa orellana*) in dog. *West Indian Med J.* 1987; 36: 99-103.
- Morton J. Atlas of Medicinal Plants of Middle América. Springfield: Charles C Thomas, 1981.
- Nish W, Whisman B, Goetz D, Ramírez D. Anaphylaxis to annatto dye: a case report. *Ann Allergy.* 1991; 66: 129-131.
- Oboh G, Akomolafe TL, Adefegha SA, Adetuyi AO. Inhibition of cyclophosphamide-induced oxidative stress in rat brain by polar and non-polar extracts of Annatto (*Bixa orellana*) seeds. *Exp Toxicol Pathol.* 2011; 63: 257-62.
- Otero R, Núñez V, Jiménez S, Fonnegra R, et al. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia: Part II: neutralization of lethal and enzymatic effects of *Bothrops atrox* venom. *J Ethnopharmacol.* 2000a; 71: 505-511.
- Otero R, Nuñez V, Barona J, Fonnegra R, et al. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part III: neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. *J Ethnopharmacol.* 2000b; 73: 233-241.
- Ramírez V, Mostacera L, García A, Mejía C, et al. Vegetales empleados en la medicina norperuana. Banco Agrario del Perú & Nacl. Univ. Trujillo, Trujillo, Perú. 1988; 54.
- Rizzini C, Mors W. Botánica económica brasileña. San Pablo: EPU/EDUSP, 1976.
- Rojas J, Ochoa V, Ocampo S, Muñoz J. Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: a possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. *BMC Complement Altern Med.* 2006; 17: 2.
- Russell K, Morrison E, Ragoobirsingh D. The effect of annatto on insulin binding properties in the dog. *Phytother Res.* 2005; 19: 433-6.
- Russell K, Omoruyi F, Pascoe K, Morrison E. Hypoglycaemic activity of *Bixa orellana* extract in the dog. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008; 30: 301-5.
- Saravia Gómez A. Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala. Trabajo presentado en el Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia, 1995.
- Scotter M, Wilson L, Appleton G, Castle L. Analysis of annatto (*Bixa orellana*) food coloring formulations. II. *J Agric Food Chem.* 2000; 48: 484-488.
- Serrano M, Sandberg F. Actividad antiinflamatoria de *Bixa orellana*: informe preliminar. Tramil III. La Habana, Cuba, 1988.
- Shilpi J, Taufiq-Ur-Rahman M, Uddin S, Alam M, et al. Preliminary pharmacological screening of *Bixa orellana* L. leaves. *J Ethnopharmacol.* 2006; 108: 264-71.
- Silva H, Ríos F, García J, Cerrutti T, Nina E. Toxicidad aguda de 12 especies vegetales de la Amazonia Peruana con propiedades medicinales. Iquitos (Perú): IPSS-IMET, 1997; 11-12.
- Silva H, Ríos F, García J et al. *Bixa orellana* L. Monografía. Iquitos (Perú): IPSS-IMET, 1998.
- Stohs S. Safety and Efficacy of Bixa orellana (Achiote, Annatto) Leaf Extracts. *Phytother Res.* 2013; doi: 10.1002/ptr.5088.
- Tavares da Silva A. Efectos biológicos de norbixin. Abstract 003. 12^a Semana de Iniciación Científica. Ciencias Biológicas. San Pablo, Brasil, 2004.
- Tibodeau JD, Isham CR, Bible KC (2010) Annatto constituent cis-bixin has selective antimyeloma effects mediated by oxidative stress and associated with inhibition of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Antioxid Redox Signal.* 1: 987-97
- Tseng C, Iwakami S, Mikajiri A, Shibuya M, Hanaoka F. Inhibition of in vitro prostaglandin and leukotriene biosynthesis by cinnamoyl -b-phenethylamine and N-acyldopamine derivatives. *Chem Pharm Bull.* 1992; 40: 396-400.

- Weniger B, Jiang Y, Oulad Ali A, Italiano L, *et al.* Biological effects of bixin and *Bixa orellana* extracts on lymphoid cells in culture. *Planta Med.* 1993; 59: A680.
- Wurts M, Torreblanca R. Analysis of the seed *Bixa orellana* and the waste generated in the extraction of its pigments. *Arch Latinoam Nutr.* 1983; 33: 606-619.
- Yoke Keong Y, Arifah AK, Sukardi S, Roslida AH, *et al.* *Bixa orellana* leaves extract inhibits bradykinin-induced inflammation through suppression of nitric oxide production. *Med Princ Pract.* 2011; 20: 142-6.
- Yong Y, Zakaria Z, Kadir A, Somchit M, Ee Cheng Lian G, Ahmad Z. Chemical constituents and antihistamine activity of *Bixa orellana* leaf extract. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:32.
- Zegarra L, Vaisberg A, Loza C, Aguirre RL, *et al.* Double-blind randomized placebo-controlled study of *Bixa orellana* in patients with lower urinary tract symptoms associated to benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol.* 2007; 33: 493-501.

Aguapey

Nombre Científico: *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms-Lamb.

Familia: Pontederiaceae.

Nombres populares:

Español: aguapey, camalote, camalote ombligo, jacinto de agua, lirio de agua, yuapé, buchón de agua

Portugués: aguapé, mururé de canudo, jacinto d'agua, rainha dos lagos.

Inglés: water hyacinth.

Guaraní: aguapé puru'a, aguapé.

Sinonimia: *Eichhornia speciosa* Kunth.; *P. mesomelas* Raf. *Piaropus crassipes* (Mart.) Raf.; *Pontederia crassipes* Mart.; *P. elongata* Balf. *Heteranthera formosa* Miq.; *P. azurea* Sw.



Resumen

Si bien *Eichhornia crassipes* (Pontederiáceas) es una especie de relativa importancia medicinal en nuestro país, es en el campo de la depuración de aguas donde ha demostrado mayor utilidad. De hecho, el aguapey posee la capacidad de depurar desechos y elementos contaminantes de cursos hídricos, siendo empleada desde hace varios años con estos fines en gran parte de América y África. Recientes estudios dan cuenta de un potencial efecto insecticida frente a vectores de enfermedades parasitarias tropicales, así como también algunos efectos antimicrobianos *in vitro*. Queda por profundizar la constitución química de la planta, así como también la identificación de los principios responsables de sus actividades biológicas.

Summary

Although *Eichhornia crassipes* (Pontederiaceae) is a relatively important species from a medicinal point of view, several studies have shown that the water hyacinth is an excellent biological agent used in the treatment and recovery of contaminated waters and polluted rivers and lakes in several areas of America and Africa. Recent studies have also shown anti-parasitic and antimicrobial activity in the extracts, although the active constituents together with the chemical composition of the plant are yet to be described.

Descripción Botánica

Planta perenne de ámbito flotante acuático; estolonífera, hojas sésiles, arrosetadas o pecioladas, limbo redondeado, ápice obtuso, pecíolos inflados, subglobosos (con aerénquima); láminas de las hojas elípticas o reniformes, de 3-8 cm de ancho, glabras; lámina de la hoja florífera muy reducida; flores en número variable (4-15), de tamaño entre 40-50 mm de largo, reunidas en espigas de hasta 20 cm de alto, perigonio azul o rosado-liláceo, infundibuliforme. Fruto capsular de 1,5 cm de largo. La planta florece casi todo el año (preferentemente en primavera y verano), fructificando en verano y otoño. La espiga dura un día. Los frutos maduran sumergidos en el agua (Schultz, 1942; Marzocca, 1997; Lahitte et al., 1998).

Distribución Geográfica - Ecología

La planta se distribuye ampliamente en los ambientes acuáticos de América, desde el sur de los Estados Unidos hasta Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina (Mesopotamia y región litoral hasta Buenos Aires), conformando auténticos "camalotales" en los cursos hídricos orientales del país, es decir, en la cuenca fluvial conformada por los ríos Paraná, Paraguay, Uruguay y de la Plata, aunque no es infrecuente su aparición en lagunas internas, espejos de agua, obstruyendo arroyos, canales, etc (Schultz, 1942; Marzocca, 1997). La planta ha sido introducida en muchas regiones templadas y tropicales del mundo, donde es considerada maleza invasora por su tendencia a obstruir canales y represas (Lahitte et al., 1997). A propósito de ello, se menciona el

caso desafortunado de su incorporación en el Lago Victoria de África.

Las especies netamente flotantes, propias de aguas algo profundas, abundan en ríos, arroyos y lagunas. Las especies fijas, arraigadas en el lodo, las hallamos en bañados, bordes de lagunas, esteros y demás sitios con aguas semi-permanentes (zanjas, excavaciones, charcos con suelo impermeable, etc). Las flotantes son las que, en épocas crecientes del río Paraná, abandonan sus lagunas originarias en la zona paraguayo-guaraní y arrastradas por las aguas, bajan formando islas flotantes, hasta la región del delta, alcanzando el mismo Río de la Plata (Schultz, 1944).

Agrotecnología del cultivo

La planta se cultiva como ornamental en estanques, acuarios, invernáculos y lagunas artificiales. Se multiplica por división vegetativa (Lahitte, 1997). Al ser una planta flotante crece en superficie, sin necesidad de sustrato. La temperatura ideal para su reproducción se halla entre 15 y 30°C.

Parte Utilizada

Hojas y flores.

Adulterantes

Pueden existir confusiones con *Eichhornia azurea* (Sw.) Kunth., conocida como aguapé, o *Pontederia cordata* L. (aguapei), siendo empleadas prácticamente con los mismos fines (Toursarkissian, 1980; Marzocca, 1997; Marinoff et al., 2006).

Historia

El nombre genérico *Eichhornia* es en honor del horticultor prísmiano J. A. Eichhorn (1779-1856). Sánchez Labrador (1767), en su obra "El Paraguay Natural" hacía referencia al empleo del *aguapey* por los Guaraníes, para tratar erisipelas, inflamaciones, llagas, edemas ygota. Hieronymus (1882) le atribuyó propiedades tónicas a sus flores, y propiedades antidisentéricas y antiguonorreicas a la raíz y hoja. El término vernáculo *aguapey* es una voz guaraní que significa "inflado", "hinchado", en alusión a la forma que tienen los pecíolos o vainas florales.

Usos Etnomedicinales

En Paraguay emplean la decocción o maceración de las hojas como refrescante y para combatir hepatitis. El muéllago de la planta tendría utilidad como reblandeciente de forúnculos y absesos. La infusión de las flores se emplea como febrífugo y diurético. También le asignan propiedades sedantes, anafrodisíacas y atenuadoras de palpitaciones cardíacas (González Torres, 1992; Schultz, 1997). En el Mercado

Municipal de Posadas (Misiones), se expende la planta entera para el tratamiento de tumores (Amat y Yajía, 1998). En Brasil, la infusión de las hojas es depurativa (Mors et al., 2000).

La decocción de las flores sería antidisentérica y diurética. El cocimiento de la raíz y hojas secas con vino tinto tendría propiedades antidiarreicas y antiblenorrágicas. Las hojas frescas aplicadas directamente en la frente serían anticefálgicas (Lahitte et al., 1998). Según refiere Martínez Crovetto (1964), los indios Tobas del este chaqueño toman el cocimiento de la planta como refrescante y para combatir mareos y "malos pensamientos". Para ello introducen en el agua a tomar siete "pelotitas" (partes globosas de las vainas foliares).

Otros Usos

Se emplea como forrajera, para la preparación del compost y abonos. Es considerada como maleza por su rápida propagación y alta producción de biomasa. Presenta una alta capacidad para absorber nutrientes de los cuerpos de agua en los que se desarrolla, característica que sugiere su posible recuperación y uso como enmienda orgánica (Gómez, 2005). También para la preparación de gas (especialmente metano) y para la remoción de nutrientes, metales pesados y colibacterias en ríos, lagunas, lagos, etc. En la provincia de Corrientes y litoral argentino, la planta se propaga en represas y tajamares a efectos de mantener el agua fresca y purificada (Lahitte et al., 1997). En cuanto a la posibilidad de incorporar esta especie como alimento para animales, los estudios químicos determinaron lo siguiente: la proteína bruta mostró valores entre 11.41 a 16.89, superando el valor de las principales especies de pastos y forrajes. Al analizar el valor de la fibra bruta (29.09 a 33.07 %) se puede considerar el mismo inferior a los reportados para los principales pastos tropicales, lo cual reviste importancia ya que el contenido de fibra de los alimentos influye sobre la digestibilidad, el consumo y el valor nutritivo de los mismos.

En el caso de las cenizas, los resultados fueron de 23 a 30.54 %. En cuanto a la composición mineral de la planta, los valores de nitrógeno, calcio y fósforo se encuentran en niveles adecuados para utilizarse como alimento animal. No obstante, habrá que considerar que el potasio se encuentra en niveles elevados (2.99 a 4.35 %) pudiendo constituir un riesgo para la salud animal en el acarreamiento de enfermedades de tipo metabólicas (Rodríguez, 1997; Estrada et al., 2003).

A nivel medicinal se emplea popularmente en el nordeste del país como diurética, antidiarreica, para combatir migrañas y trastornos cardíacos (Marinoff et al., 2006).

Constitución Química

Hojas: peroxidasas, proantocianidinas, oxalatos de calcio, ftalatos, 8-fenilfenalenona y un alcaloide no identificado (Lahitte et al., 1998; Holscher y Schneider, 2005; Ahmed et al., 2011).

Flores: se aisló el pigmento *delfinidina-3-gentibiosil (apigenina-7-glucosil) malonato* (Toki et al, 1994).

Raíz: 8-fenilfenalenona (Holscher y Schneider, 2005).

dio), sino también en los estadios siguientes (pupa y adulto), con una $p < 0.001$. El efecto resultó mayor en la medida en que se incrementó el tiempo de exposición (Assar y el Sobky, 2003). Similares resultados ($p < 0.001$) habían sido observados previamente con el extracto éter-petrólico frente a estadios larvarios, pupa y adulto de *Culex quinquefasciatus* (Saxena et al., 1992) y frente a *Simulium damnosum* (Henry, 1987).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios en esta especie son escasos, y solamente en el ámbito microbiológico fueron realizadas algunas experiencias. De mayor importancia resultan las investigaciones en el campo de la recuperación de aguas servidas. Las investigaciones se detallan a continuación:

Actividad antibacteriana: Un screening primario de actividad antimicrobiana con extractos ácidos y alcalinos de las hojas, tallos y raíz señaló actividad inhibitoria *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos (Nickell, 1959). Más recientemente se evaluó *in vitro* el extracto diclorometano de partes aéreas de aguapey, demostrando actividad inhibitoria frente a *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*, no así frente a *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Vivot et al., 2006; Shanab et al, 2010). Otro estudio *in vitro* demostró actividad inhibitoria frente al alga *Chlorella vulgaris* (Shanab et al, 2010).

Extractos crudos de *Eichhornia crassipes* junto a algunas fracciones aisladas mostraron moderadas actividades inhibitorias *in vitro* contra gérmenes Gram positivos y Gram negativos, siendo la actividad equivalente al 50% de la potencia antibiótica de la tetraciclina. En cuanto a actividad antifúngica se evidenció inhibición *in vitro* solamente frente a *Candida albicans*, hallándose resistencia en los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* (Shanab et al., 2010). Sin embargo, otro estudio *in vitro* no halló actividad inhibitoria contra *Candida albicans* por parte de los extractos diclorometánico y metanólico de *E. crassipes* (Vivot et al., 2007).

Acción antiparasitaria: Algunas especies del género demostraron efectos insecticidas frente a vectores de diferentes enfermedades parasitarias. Por ejemplo, el extracto de las hojas (al 2%) de *E. crassipes* demostró un potente efecto larvicida frente a *Culex pipiens*, no solo en estadios larvarios (2º esta-

dio) sino también en los estadios siguientes (pupa y adulto), con una $p < 0.001$. El efecto resultó mayor en la medida en que se incrementó el tiempo de exposición (Assar y el Sobky, 2003). Similares resultados ($p < 0.001$) habían sido observados previamente con el extracto éter-petrólico frente a estadios larvarios, pupa y adulto de *Culex quinquefasciatus* (Saxena et al., 1992) y frente a *Simulium damnosum* (Henry, 1987).

Actividad antioxidante: El extracto crudo (y en menor medida algunas fracciones) de aguapey mostraron actividad antioxidante *in vitro* frente al radical DPPH con una IC₅₀ entre 97.0 ± 5.4 y 97.4 ± 2.7 µg/ml. La presencia de grupos hidroxilos y cadenas insaturadas mostraron poseer la mayor actividad (Aboul-Enein et al., 2011).

Otras acciones de interés: Se ha hallado citotoxicidad del extracto crudo *in vitro* frente a algunas líneas de células tumorales, especialmente aquellas dependientes de estimulación hormonal (mama y útero). Algunos compuestos aislados mostraron una potencia antitumoral con una IC₅₀ muy baja, del orden del 1.6 ± 0.5 µg/ml (El-Shemy et al, 2007; Shanab et al., 2010).

Si bien no se relaciona con las propiedades medicinales, es importante destacar que la mayor parte de los estudios realizados con este especie se refieren a su capacidad purificadora de aguas estancadas, efluentes y residuos dada la capacidad de las hojas de absorber cationes, metales pesados y bacilos coliformes (Ferrara et al., 1989; Forgione et al., 1982; Tripathi et al., 1991; Yedla et al, 2002; Módenes et al., 2011; Deng et al., 2012). La especie ha demostrado una alta capacidad absorbente de calcio, magnesio, azufre, hierro, manganeso, aluminio, bario, cobre, molibdeno, zinc, nitrógeno, fósforo y potasio (Ahmed et al., 2011).

Toxicología - Efectos Adversos

No existen datos.

Contraindicaciones

Se desconocen. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de *E. crassipes* durante el embarazo y lactancia, se desaconseja su empleo en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 1%, a partir de las flores (González Torres, 1992).

Referencias

- Aboul-Enein A, Shanab S, Al-Abd A, Shalaby E, El-Shemy H. Biologically active compounds of *Eichhornia crassipes* extract manifest potent anticancer and antioxidant activities. PLoS One. 2011 (In press).
- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular en la provincia de Misiones (Argentina). En: Farmacobotánica y Farmacognosia 1980-1998. Buenos Aires: Ediciones Científicas Americanas. 1998; 119-152.
- Assar AA, el-Sobky M. Biological and histopathological studies of some plant extracts on larvae of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). J Egypt Soc Parasitol. 2003; 33: 189-200.
- Estrada C, Osmaida D, González S. Deshidratación y composición química del jacinto de agua en la Provincia Granma. Universidad de Granma, Facultad de Medicina Veterinaria: Cuba, 2003.
- Deng L, Geng M, Zhu D, Zhou W, et al. Effect of chemical and biological degumming on the adsorption of heavy metal by cellulose xanthogenates prepared from *Eichhornia crassipes*. Bioresour Technol. 2012; 107:41-5.
- El-Shemy H, Aboul-Enein A, Aboul-Enein K, Fujita K. Willow leaves extracts contain anti-tumor agents effective against three cell types. PLoS One 2007; 2:178.
- Ferrara L, Forgione P, Schettino O, Rullo V. Purification of waste water from olive-oil pressing plants using hydrophytes. Preliminary study on the use of *Eichhornia crassipes*. Boll Soc Ital Biol Sper. 1989; 65: 303-309.
- Forgione P, Ferrara L, Schettino O. The use of *Eichhornia crassipes* for the improvement of some characteristics of water. Boll Soc Ital Biol Sper. 1982; 58: 241-245.
- Gómez C, Giraldo A, López M. Caracterización granulométrica de la enmienda orgánica obtenida a partir del compost de *Eichhornia crassipes*. XL Congreso Nacional de Ciencias Biológicas. Poster C-171. Cali, Colombia, 2005.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales, alimenticias y útiles usadas en Paraguay. Asunción (Paraguay): Ed. Universidad de Asunción, 1992.
- Henry M. Influence of *Eichhornia crassipes* Solms. on the preimaginal development in the laboratory of *Simulium damnosum* s.l. (Diptera: Simuliidae). Preliminary observations. Ann Soc Belg Med Trop. 1987; 67: 187-198.
- Holscher H, Schneider J. The biosynthesis of 8-phenylphenalenones from *Eichhornia crassipes* involves a putative aryl migration step. Phytochemistry 2005; 66: 59-64.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998; 36.
- Marinoff M, Chifa C, Ricciardi A. Especies hidrófitas y palustres utilizadas como medicinales por los habitantes del norte y nordeste de la provincia del Chaco. Dominguezia 2006; 22 (1): 15-9.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Módenes A, Espinoza-Quiñones F, Borba C, Trigueros D, et al. Adsorption of Zn(II) and Cd(II) ions in batch system by using the *Eichhornia crassipes*. Water Sci Technol. 2011; 64(9):1857-63.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Nickell L. Antimicrobial activity of vascular plants. Econ Botany 1959; 13: 281-318.
- Rodríguez J. Valor nutritivo de *Eichhornia crassipes* en relación a su utilización como forraje. Zootecnia Trop. 1997; 15: 51.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "el Paraguay natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Saxena R, Dixit O, Sukumaran P. Laboratory assessment of indigenous plant extracts for anti-juvenile hormone activity in *Culex quinquefasciatus*. Indian J Med Res. 1992; 95: 204-206.
- Schultz A. Las Pontederiáceas de la Argentina. Darwiniana 1942; 6: 45-81.
- Schultz A. Algunas plantas usuales del nordeste argentino. Parodiana 1997; 10: 211-241.
- Shanab S, Shalaby E, Lightfoot D, El-Shemy H. Allelopathic effects of water hyacinth [*Eichhornia crassipes*]. PLoS One 2010; 5:13200.
- Toki K, Saito N, Iimura K, Suzuki T, Honda T. Delphinidin 3-gentiosyl (apigenin 7-glucosyl) malonate from the flowers of *Eichhornia crassipes*. Phytochemistry 1994; 36: 1181-1183.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Tripathi B, Shukla S. Biological treatment of wastewater by selected aquatic plants. Environ Pollut. 1991; 69: 69-78.
- Vivot E, Muñoz J, Herrero I, Dragán A, Sequin C. Antimicrobial activity of dichloromethane extracts of eleven plants from the flora of Entre Ríos. Pharmacologyonline 2006; 3: 845-9.
- Vivot E, Herrero I, Sánchez C, Sequin C. Detección de actividad antifúngica in vitro de extractos vegetales en *Candida sp*. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. 4-8 sept 2007, La Plata, Argentina.
- Yedla S, Mitra A, Bandyopadhyay M. Purification of pulp and paper mill effluent using *Eichhornia crassipes*. Environ Technol. 2002; 23: 453-465.

Aguaribay

Nombre Científico: *Schinus molle* L.

Familia: Anacardiaceae.

Nombres populares:

Español: aguaribay, molle (Argentina, Perú), anacahuita (Uruguay), gualeguay, curanguay, árbol de la pimienta, muelle, molli, falso pimentero (Ecuador, Colombia, Bolivia y Perú), anacahuite, Perú-pire, piru (Méjico).

Portugués: pimenteira, aroeira mansa..

Inglés: pepper tree, pink peppercorns.

(Molina) March, S. huigan Molina, S. occidentales Sessé & Moc., S.

Sinonimia: S. molle var. *argentifolius* Marchand, S. molle var. *huangan angustifolium* Sessé & Moc., S. *biluminosus* Salisb., S. molle var. *huigan* (Molina) Marchand.



Resumen

El aguaribay (*Schinus molle* – Anacardiaceae) es originario de la región andina peruana, y actualmente se distribuye en Argentina, sureste de Brasil, Perú, Colombia, Ecuador, Uruguay, oeste de México, Guatemala e Islas Canarias. A pesar de tratarse de una especie muy empleada como medicinal, no se realizaron hasta el momento estudios farmacológicos de importancia. La actividad antimicrobiana del aceite esencial parece ser la más estudiada, y por ende la más interesante desde el punto de vista de potenciales aplicaciones terapéuticas para el futuro. Por otro lado, los triterpenoides aislados del fruto presentarían actividad antiinflamatoria.

Summary

Schinus molle (Anacardiaceae), popularly known by the English name of pepper tree, is original from the Andean region of Peru, although at present it is also widely distributed throughout Argentina, South Eastern Brazil, Peru, Colombia, Ecuador, Uruguay, Western Mexico, Guatemala and Canary Islands. Although *S. molle* is used with several medicinal purposes throughout the region, to date no significant pharmacological studies have been performed in this species. However, interesting results have been obtained regarding the antimicrobial activity of the essential oil, thus justifying its potential therapeutic use in the future. On the other hand, fruit triterpenoids have shown interesting antiinflammatory activity.

Descripción botánica

Se trata de un árbol resinoso, fragante, de follaje persistente, perteneciente a la familia de las Anacardiáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 10 metros, tronco grueso con una corteza asurcada y hojas alternas, compuestas, glabras y de color verde. Las flores son pequeñas, de color amarillo-verdosas, dispuestas en panojas terminales de hasta 20 cm de largo, haciendo su aparición en los meses de noviembre (para Sudamérica). El fruto es una pequeña drupa rojiza, de unos 5 mm de diámetro, de sabor picante (Gupta, 1995; Andersen *et al.*, 1997)

ginario de la región andina peruana, y actualmente distribuido en Argentina (desde Jujuy hasta Río Negro), sureste de Brasil, Perú, Colombia, Ecuador, Uruguay, oeste de México, Guatemala e Islas Canarias. Crece subespontánea en la zona andina entre los 1.500 y 2.000 metros s.n.m. (máximo 3350 metros s.n.m. en el valle de Chiquián, Perú) Muy utilizada como ornamental en Colombia, México, Estados Unidos y Sudáfrica (Alonso, 2004).

Nota: Desde el punto de vista taxonómico, el género *Schinus* presenta dos especies estrechamente relacionadas: *S. molle* L. y *S. areira* L. (*S. molle* L. var. *areira* (L) DC). En la bibliografía existente, la mayoría de los autores se refieren a estas especies identificándolas como *S. molle*. Sin embargo, algunos ta-

Distribución geográfica - Ecología

El género *Schinus* comprende unas 28 especies, en su gran mayoría Sudamericanas. El aguaribay es ori-

xónomos consideran que la especie distribuida en todo el continente americano y cultivada en otros países es en realidad *S. areira*, mientras que *S. molle* tendría una distribución mucho más acotada, hallándose solo en el noreste argentino, Uruguay, Paraguay y sur de Brasil (Viturro et al, 2007).

Agrotecnología del cultivo

Esta especie es aprovechada a los fines medicinales a partir de ejemplares cultivados como ornamentales y también silvestres. Si se la desea reproducir puede comenzarse de semillas y también de esquejes. Por tratarse de una especie arbórea es apropiado realizar un vivero para iniciar su propagación. A medida que las plántulas se desarrollan deberán realizarse repiques hasta su plantación definitiva. Las épocas del año más apropiadas para estas labores son otoño y principio de primavera. El riego y el control de plagas son las labores más importantes a realizar durante estas etapas (Herbotecnia, 2004).

Parte utilizada

Hojas y frutos. En menor medida la corteza.

Historia

La resina del *aguaribay* era empleada por los indios araucanos en los ceremoniales de consagración de las curanderas (machis). Los incas lo llamaban “árbol de la vida” debido a la tradición incaica de embalsamar los cuerpos de los muertos con su resina para una mejor conservación. También lo empleaban como alimento y medicina. El nombre de *molle* corresponde a una voz quichua (*mulli*) acuñada en la literatura por Middendorf en 1890. Por fermentación de los frutos en agua preparaban la “chicha”, bebida alcohólica que también puede prepararse por fermentación del maíz, y con la resina fragante hacían emplastos para cicatrizar heridas, úlceras y fracturas. Los Kallawayas andinos empleaban las hojas frescas, expuestas al sol, para hacer cataplasmas en casos de ciática y dolores reumáticos. Frescas y hervidas, como cicatrizante de heridas y en baños para inflamación de miembros inferiores (Gupta, 1995; Alonso, 2004).

En el Perú, Soukup (1986) indica que los antiguos peruanos cultivaban el *molle* por su aspecto particular, por sus frutos con los que hacían una bebida fermentada, que hoy llamamos “chicha de molle”, la que preparaban restregando los frutos maduros suavemente entre las manos en agua caliente, hasta que el agua tuviera sabor dulzalino, procurando no disolver el amargo de éstos; este líquido era filtrado en un lienzo, y dejado fermentar durante 3 ó 4 días. Esta chicha se bebía sola, o mezclada con chicha de maíz, emborrachándose también con ella; se le

bebía también porque se le atribuían propiedades medicamentosas: “para males de orina, hijada, riñones y vejiga”. Soukup también hace referencia a gracilazo de la Vega y a Valdizán, describiendo el uso de la tintura de los frutos en frotaciones en el reumatismo agudo, de la resina para obturar muelas cariadas y dolorosas, de los brotes tiernos soasados en los dolores reumáticos, de las ramas en diversas formas en la curación del “susto”, de la resina como purgante y la ceniza en la preparación del jabón. El zumo de las hojas lo disolvían con leche y lo empleaban como colirio anticonjuntival, en tanto que los frutos cocidos eran suministrados como diuréticos. Gerónimo de Bibar recomendaba en 1558 la decocción de la corteza para tratar edemas de miembros inferiores. El Inca Garcilaso refería que de la leche y resina de este árbol se curaban todo tipo de heridas. En la época de las Misiones, los jesuitas del Uruguay preparaban el llamado “Bálsamo de las Misiones o de los Jesuitas” al cual le atribuían propiedades de “sanalotodo”. Este árbol solía adornar muchas calles y plazas, pero luego de las conquistas fueron talados en su mayor parte para producir carbón vegetal. En agricultura se empleó para proteger del clima adverso los suelos muy erosionados, como sombra para animales y como abrigo de cultivos diversos. En Estados Unidos de América fue introducido por las misiones españolas, mientras que en México se introdujeron semillas provenientes de Perú. En el siglo XVI es introducido en las zonas templadas y subtropicales del mediterráneo. En el siglo XIX se empleaba para falsificar la pimienta, de ahí su denominación de *árbol de la pimienta o falso pimentero*. (Kelner, 1979; Alonso, 2004)

Usos etnomedicinales

El uso popular en el Río de la Plata le confiere a la infusión de sus hojas (al 1%) propiedades reguladoras del ciclo menstrual en la mujer. La corteza junto a las hojas se emplean en forma de infusión en casos de piorrea, blenorragia (también el aceite esencial) y como antiinflamatorio general. Las hojas en fricción sobre el cuerpo se emplean como insecticida. El jugo de las hojas, disuelto en leche, se aplica en casos de oftalmopatías inflamatorias o infecciosas. La corteza seca y molida se emplea en uso tópico, como antiinflamatorio y antiséptico. La resina como purgante, antirreumático, antibronquítico, para el dolor de muelas y como desinfectante tópico (Alonso, 2004; Quiroga et al., 2004).

En Perú utilizan las hojas tiernas en infusión para combatir cólicos estomacales. A su vez, las hojas y tallos jóvenes se emplean en decocción para lavar heridas y grietas cutáneas. La oleoresina como cicatrizante, en casos de dolor de muelas y como pur-

gante. Con este último fin también utilizan las semillas. El macerado de las hojas lo emplean para combatir áfidos y pulgones (Cabieses, 1993; Palacios Vaccaro, 1997; Velasco Negueruela *et al.*, 1995).

En Bolivia preparan un macerado de hojas y lo aplican sobre los granos de maíz para protegerlos de los parásitos. En México emplean el zumo de las hojas en casos de oftalmopatías, reumatismo y blenorragia, mientras que el cocimiento de las hojas como diurético y en forma de baños para el prolapsito uterino. El fruto como carminativo y antiblenorrágico. En Chile preparan un extracto fluido o tintura con la corteza, la cual emplean como estimulante, anti-rreumático, astringente, antidiarreica y en casos de hemoptisis. En Brasil se emplea la corteza y hojas secas en casos de fiebre, bronquitis, tos, dismenorrea, gripe, diarrea, edemas e inflamaciones en general (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

En Guatemala emplean la resina aplicada directamente sobre caries dolorosas, sienes (cefaleas), como cicatrizante y purgante. Con los frutos y las hojas hacen una tintura para frotar sobre zonas dolorosas. La infusión de las hojas es empleada para realizar gárgaras en casos de amigdalitis. Finalmente en las Islas Canarias los frutos se emplean para combatir edemas (Gupta 1995; Itten *et al.*, 1997).

Otros usos

El aceite esencial es empleado como desinfectante en sifones, letrinas y contra ectoparásitos de ganados y hormigueros. También se le atribuyen propiedades tinctóreas a las ramas, corteza y raíces, en especial para teñir algodón y lana de amarillo y verde. Las cenizas de su leña se emplean para oscurecer el color amarillo y para curtir.

La corteza, roja, dura y persistente, es excelente para fabricar postes, estacas, mangos de herramientas agrícolas, etc., mientras que la madera es usada en ebanistería. La resina obtenida del tronco al solificarse presenta una consistencia blanda y algo jugosa, similar al mástic europeo (mastic). Este último se obtiene de la resina de *Pistacia lentiscus*, precursor del chicle, de donde deriva el término "masticar". Al igual que el mástic europeo, la resina de molle puede ser empleada en la preparación de barnices y esmaltes. También se ha recomendado para obturar temporariamente muelas cariadas. A nivel alimenticio, los frutos del aguaribay son utilizados como condimento, sustituyendo a la pimienta tradicional debido al leve sabor picante. Dada esta particularidad es usado como adulterante de la pimienta, de ahí que se la conozca como "pimienta de los pobres". Los frutos también se emplean como condimento de embutidos, para relleno de empanadas, salsas y en todo tipo de comidas de acuer-

do a la zona geográfica de la que se esté hablando. (Soukup, 1986; Cabieses, 1993; Lorenzi y Abreu Matos, 2002; Alonso, 2004; Martínez Silva, 2010).

Constitución química

Hojas: Flavonoides (*queracetina, rutina, quercitrina e isoqueritrina*), pigmentos antocianídicos, triterpenos, *b-sitosterol* y aceite esencial (0,5-2%). Entre los componentes del aceite esencial de las hojas (más de 40 sustancias) destacan principalmente *alfa-pineno* (21-32 %) y *beta-pineno* (14-26 %), *alfa-cadinol* (13%), *cariofileno* (3-12%), *mirceno*, *sabineno*, *limoneno*, etc (Atti dos Santos *et al.*, 2005; Quesada *et al.*, 2007) Además fueron identificados los ácidos *linolénico*, *ácido linoleíco*, *lignocérico* y *esteárico* (presentes también en corteza y semillas). (Gupta, 1995; Yuequin *et al.*, 2003).

Frutos: Se aisló el aceites esenciales (2,4%) compuesto de *alpha-bergamotreneno*, *bourboneno*, α y δ -*cadineno*, δ y γ -*calacoreno*, *calameneno*, *canefeno*, *carvacrol*, β -*cariofileno*, γ -*copaeno*, *croweacina*, γ -*cubebeno*, *p-cimeno*, α y β -*felandreno*, α y β -*pineeno*, α -*terpineol*, γ -*terpineno*, α y γ -*muroleno*, etc. En el fruto también se identificaron los compuestos *cianidina-3-galactósido*, *cianidina-3-rutinósido* y *peoniidina-3-glucósido*, los triterpenos *ácido 3-epi-isomasticadienolálico*, *ácido isomasticadienonálico* y la biflavonona *chamaejasmin* (Chiriboga *et al.*, 1995; Lloyd, 1977; Yuequin *et al.*, 2003).

Corteza: goma, oxidasa, resina y aceite esencial (Quiroga *et al.*, 2004).

Semillas: aceite fijo en el orden del 14% (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

Nota: Dada la importancia que el aceite de aguaribay está teniendo en formas farmacéuticas y veterinarias, se ha procedido a normalizar y certificar el mismo, con la intervención de seis países de América del Sur, dentro del proyecto CYTED IV.20 (Viturro *et al.*, 2004).

Composición alimentaria

Los frutos contienen un aceite esencial de sabor cálido y picante que hace que sea empleado como especia o condimento. En Europa constituyó un adulterante de la verdadera pimienta durante varios años. Los frutos macerados en agua originan una bebida similar a la cerveza caliente, la cual puede reemplazar al vinagre. En México preparan una bebida llamada *capalote* a partir de los frutos de aguaribay sumergidos durante tres días en pulque. La *chicha* se obtiene a partir de la parte dulce de las semillas maduras estrujadas en agua tibia y puestas a fermentar durante 3-4 días. La concentración alcohólica es del 5-6%. Una vez filtrada esta chicha

se pasteriza y embotella, constituyendo el “vino de molle”. (Cabieses, 1993; Alonso, 2004)

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

A pesar de tratarse de una especie muy empleada en Latinoamérica, no se realizaron hasta el momento estudios en humanos. La actividad antimicrobiana *in vitro* parece ser la más estudiada, y por ende la más interesante desde el punto de vista de potenciales aplicaciones terapéuticas para el futuro próximo.

Actividad antibacteriana: Los extractos etanólico y acuoso demostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a distintos gérmenes causantes de infecciones en piel y mucosas, incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Las pruebas fueron realizadas bajo control positivo con *gentamicina* y *nistatina* (Bustamante *et al.*, 1995; Fernández *et al.*, 1996; Amani *et al.*, 1997). En cambio no se observó actividad frente a *Bacillus cereus* (El Keltawi *et al.*, 1980; Ross *et al.*, 1980).

Con respecto al aceite esencial obtenido de las hojas frescas, el mismo demostró actividad antimicrobiana *in vitro* frente a *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Beneckea natriegens*, *Brevibacterium linens*, *Citrobacter freundii*, *E. coli*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc cremoris*, *Moraxella spp.*, *Proteus vulgaris*, *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Shigella sonnei* y *Yersinia enterolitica* (Campos *et al.*, 2004; Gundidza, 1993). En cambio, no se observó actividad antimicrobiana para el extracto de las hojas frente a *S. aureus*, *E. coli*, *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993) o *S. typhimurium* (Perez y Anesini, 1994).

El extracto hexánico de los frutos mostró ser activo *in vitro* frente a *Streptococcus pneumoniae* (Molina-Salinas *et al.*, 2007). La oleoresina de aguaribay evidenció propiedades antibacterianas frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* y *Escherichia coli*, con una CBM (Concentración Bactericida Mínima) de 15 mg/ml. La CBM para *Salmonella enteritidis*, para *Klebsiella pneumoniae* y para *Pseudomonas aeruginosa* fue de 14 mg/ml, en tanto *Listeria monocytogenes* requirió una CBM de solo 2mg/ml. En todos los casos y en las concentraciones mostradas, la inhibición fue del 100% (Padín *et al.*, 2007). En los EE.UU. se registraron dos patentes para preparados a base del aceite esencial (Camano, 1996, 1997). Uno de uso tópico, para el tratamiento de infecciones de *Pseudomonas* y *Staphylococcus* en el hombre y en animales, más específicamente in-

fecciones del oído, nariz, y/o garganta. El segundo producto es similar al primero, y actúa como un antiséptico externo (heridas).

Actividad antimicótica: Los triterpenos y sesquiterpenolactonas mostraron actividad frente a *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Aspergillus niger* (Chiriboga *et al.*, 1995; Dishit *et al.*, 1986; Ross *et al.*, 1980). En el caso de *C. albicans*, el extracto acuoso tampoco mostró actividad (Schmourlo *et al.*, 2005). Otros hongos que demostraron sensibilidad *in vitro* frente al aceite esencial de las hojas fueron: *Aspergillus alternata*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium cyclopium* y *Penicillium italicum* (Dishit *et al.*, 1986). Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por Belém *et al.* (1996) quienes no observaron acción frente a *Penicillium* y *Aspergillus* para el aceite esencial. En cambio resultó inactivo frente a *Pseudomonas herbicola* y *Trichoderma viride* (El Keltawi, 1980). Por último, el aceite esencial demostró una buena actividad inhibitoria *in vitro* frente a hongos contaminantes de alimentos (Martins *et al.*, 2014).

Actividad insecticida: En cuanto al vector de la Enfermedad de Chagas (*Triatoma infestans*), el extracto etéreo de aguaribay demostró actividad ovicida, mientras que el aceite esencial desarrolló acción insecticida, repelente y ovicida (Vera *et al.*, 1995). Esta acción fue confirmada por Ferrero *et al.* (2007) en huevos y ninfas del vector (Ferrero *et al.*, 2007). A su vez, el extracto hexánico de hojas demostró propiedades insecticidas frente a huevos de *Chrysoperla externa*, mientras que el extracto acuoso de hojas fue eficaz frente a estadios adultos de *Copidosoma koehleri* y *Trichogramma pictoi* (Iannacone y Lamas, 2003). En otros estudios se observó que el aceite esencial posee actividad repelente frente a *Verroa destructor* (Ruffinengo *et al.*, 2005), *Trogoderma granarium* y *Tribolium castaneum* (Abdel-Sattar *et al.*, 2010), mientras que los extractos etanólico y éter de petróleo lo poseen frente a *Blattella germanica* (Ferrero *et al.*, 2007).

El aceite esencial de aguaribay se ha utilizado exitosamente en el control de plagas agrícolas en varias localidades del Perú, siendo especialmente indicado como insecticida sobre la mortalidad larval de la polilla de la papa *Phthorimaea operculella* (Rodríguez y Egúsquiza, 1996).

Actividad antiinflamatoria: Un estudio que se llevó a cabo por Carneiro *et al.* (1974) demostró actividad antiinflamatoria en 100 pacientes afectados por cervicitis y vaginitis crónica. Los triterpenos de tipo *lanostanos* aislados del extracto metanólico de

los frutos demostraron actividad antiinflamatoria, actuando en principio por medio de la inhibición de la enzima *fosfolipasa A2* (Zeng *et al.*, 2002).

También se estudió la actividad antiinflamatoria de los triterpenos *ácido 3-epi-isomasticadienolálico* y *ácido isomasticadienonálico*, y de la biflavanona *chamaejasmin*, utilizando dos modelos de inflamación plantar murina: el primero de inflamación aguda por inyección subcutánea de *fosfolipasa A* y/o *caragenina*, y el segundo de inflamación crónica en forma de eczema, provocado por administración auricular tópica y repetitiva de TPA. En el primer modelo sólo se observó actividad para el ácido isomasticadieno-nálico (30 mg/kg, 66 % de inhibición a los 60 min), mientras que en el segundo modelo se observó actividad para todos los compuestos (48 a 26% de reducción en la inflamación), aunque sólo se observó una reducción en la infiltración de leucocitos en el caso de los triterpenos (Yueqin *et al.*, 2003).

Actividad citotóxica y antitumoral: El extracto etanólico de partes aéreas demostró escasa citotoxicidad en el test sobre *Artemia salina*, con una $IC_{50} = > 1000$ ppm. (Pimentel Montanher *et al.*, 2002), mientras que el extracto metanólico mostró citotoxicidad en células de carcinoma hepático humanas, línea Hep G2, con una $IC_{50} = 50+/-7\mu\text{g/ml}$ (Ruffa *et al.*, 2002). Se evaluó la actividad citotóxica del aceite esencial de dos especies de *Schinus* en células de cáncer de mama MCF-7, y se observó que el aceite obtenido de *S. terebinthifolius* es más activo que el de *S. molle*, con valores de IC_{50} iguales a 47 +/- 9 mg/L y 54 +/- 10 mg/L respectivamente (Bendaoud *et al.*, 2010). En el estudio, el primero también mostró una actividad antioxidante superior en el ensayo de ABST (IC_{50} iguales a 24 +/- 0.8 mg/L y 257 +/- 10.3 mg/L respectivamente). Otro estudio similar mostró actividad citotóxica *in vitro* en varias líneas de células tumorales, destacándose la actividad en células de cáncer de mamas (línea EMT-6) y leucemia (línea K-562). Este aceite no induce necrosis a concentraciones mayores de 200 ug/ml, lo cual sugiere que la apoptosis es el principal mecanismo de toxicidad inducida por *S. molle*. La DL50 para citotoxicidad a las 48 hs sobre la línea celular K562 fue de 78,7 ug/ml, la cual resulta similar a la DL50 obtenida al medir apoptosis /73,9 ug/ml) (Quesada *et al.*, 2007; Díaz *et al.*, 2008).

Otras acciones de interés: En uno de los primeros trabajos realizados con este árbol en la Facultad de Química de Montevideo (Uruguay) el aceite esencial demostró acción reguladora *in vitro* sobre el ciclo menstrual en la mujer (menores dolores y retrasos), así como una acción bactericida amplia (Gon-

zález, 1931). Dicho aceite esencial demostró *in vitro* poseer propiedades antioxidantes en la técnica de reducción del radical DPPH, con una $IC50 = 36,6 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Quesada *et al.*, 2007). El extracto díclorometanólico de partes aéreas mostró efectos analgésico y depresor sobre SNC en ratas (Barrachina, 1997). Por su parte los extractos acuoso, metanólico y díclorometanólico de los frutos presentaron efectos hipotensores en perros y ratas debido presuntamente a la actividad diurética (Bello *et al.*, 1996; Zaidi *et al.*, 1970). El extracto acuoso demostró una acción estimulante uterina en conejos y ratas (Moreno, 1922) en tanto que el extracto alcohólico demostró tener un efecto antiimplante en ratas (Von Czepanski, 1977). Schmidt *et al.* (2009) observaron que el extracto posee actividad cicatrizante en distintos ensayos *in vitro*.

El extracto hexánico de las hojas de *S. molle*, administrado en dosis de 30 – 600 mg/kg, mostró actividad antidepresiva en un modelo *in vivo* en ratones, el cual estaría relacionado con una interacción con los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico (Machado *et al.*, 2007). Un estudio posterior indica que el principio activo responsable de la actividad descripta sería la *rutina*, la cual actuaría incrementando la disponibilidad de *serotonina* y *noradrenalina* en la zona sináptica (Machado *et al.*, 2008).

Efectos adversos - Toxicidad

Sobre uso tradicional: Ocasionalmente se han observado algunas reacciones alérgicas en la piel de personas que han consumido *aguaribay*, ya sea a través de sus hojas o con la corteza. A su vez, la ingestión de los frutos puede provocar náuseas, vómitos, gastritis, cefalea y diarrea, especialmente en niños (Pronczuk y Laguardia A, 1988; Brinker, 1998). Por otro lado, se indica que la resina produce dermatitis de contacto probablemente debido a la presencia de *terpenos* (Lloyd *et al.*, 1977). En este sentido, se determinó que los extractos etanólico y hexano de las hojas producen una leve irritación de piel en ratones, aunque esta sería de carácter reversible (Bras *et al.*, 2011).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Se evaluó la toxicidad del aceite esencial en ratas, determinándose una DL_{50} mayor a 5 mg/k tanto por vía intradérmica como por vía intragástrica. Teniendo en cuenta las dosis que se manejan por vía oral a través de la infusión corriente, se considera a esta especie como de muy bajo índice tóxico. Por su parte, el aceite esencial aplicado en piel de cerdos y ratones demostró ser inactivo como sustancia irritante o vesicante, mien-

tras que en conejos resultó ligeramente irritante. Los estudios de fotosensibilidad en ratones, cerdos y humanos también resultaron negativos. En cambio, se detectó sensibilidad cruzada en piel entre el polen de *S. molle* y el de *Mangifera indica* (Vargas Correa et al., 1991). Ferrero et al. (2007) y Bras et al. (2010) demostraron que los extractos etanólico y hexano del fruto y hojas de *aguaribay* no presentan toxicidad aguda y sub-aguda en ratones.

Contraindicaciones

Por su actividad tónica uterina se contraíndica la ingestión de los frutos en mujeres embarazadas (Pérez Arbelaez, 1975).

Status legal

El *aguaribay* se encuentra aprobado por la FDA norteamericana como suplemento dietario y categorizado en clase 1, como especie segura para consumo humano (Mc Caleb, 1993).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: De las hojas al 1%. Tomar 3 tazas diarias.

Tintura: 20 g (hojas) en 100 cc de alcohol de 70°. Tomar 30 gotas, 3 veces al día.

Referencias

- Abdel-Sattar E, Zaitoun A, Farag M, Gayed S, Harraz F. Chemical composition, insecticidal and insect repellent activity of *Schinus molle* L. leaf and fruit essential oils against *Trogoderma granarium* and *Tribolium castaneum*. Nat Prod Res. 2010; 24: 226-35
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Fac. de Química, Montevideo: Fin de Siglo, 1993.
- Amani S, Isla M, Vattuone M, Poch M, Sampietro A. Estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas. WOCMAP II. Abstract P-364. Nov 10-15 1997.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la Provincia de San Luis. Anales de Saipa 1997; 15: 217-227.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 119-128.
- Atti dos Santos A, Rossato M, Agostini F, dos Santos L, et al. Caracterización química de *Schinus molle* de Rio Grande do Sul, Brasil. I Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay, 28 nov-2 dic 2005.
- Barrachina M. Analgesic and central depressor effects of the dichloromethanol extract from *Schinus molle* L. Phytother Res. 1997; 11: 317-319.
- Belém L, Araújo E, Lima E. Estudo da atividade in vitro de produtos vegetais contra fungos de armazenamento isolados de sementes de *Vigna unguiculata*, *Zea mays* e *Arachis hipogaea*. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Florianópolis—SC, 17-20 de sep 1996. Resumen A-007, pp 32
- Bello R et al. Effects on arterial blood pressure of the methanol and dichloromethanol extracts from *Schinus molle* L. in rats. Phytother Res. 1996; 10: 634-635.
- Bendaoud H, Romdhane M, Souchard J, Cazaux S, Bouajila J. Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus molle* L. and *Schinus terebinthifolius* Raddi berries essential oils. J Food Sci. 2010; 75: C466-72.
- Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 2 ed. Oregon: Medical Eclectic Pub, 1998.
- Bras C, Domínguez S, Codón S, Minetti A, Ferrero A. Consequences of subchronic exposure to ethanolic extract from fruits and leaves of *Schinus molle* var. *areira* L. in mice. J Ethnopharmacol. 2010; 132: 321-7.
- Bras C, Gumilar F, Gandini N, Minetti A, Ferrero A. Evaluation of the acute dermal exposure of the ethanolic and hexanic extracts from leaves of *Schinus molle* var. *areira* L. in rats. J Ethnopharmacol 2011 (en prensa).
- Bustamante Z, Montaño V, Valdivia O, Escalante A. Actividad antibacteriana de extractos de plantas medicinales de valles bajos. I Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia, 1995.
- Cabieses F. Apuntes de Medicina Tradicional. Tomo II. Lima (Perú): Diselpesa, 1993; 567-76.
- Chiriboga X, Cifuentes G, Maldonado M. Principios Activos de Plantas Ecuatorianas. Quito (Ecuador): Facultad de Ciencias Químicas, 1995.
- Camano R. Method for treating bacterial infections. United States patent 5,512,284; April 30 1996.
- Camano R. Essential oil composition with bactericide activity. United States patent 5,635,184; June 3 1997.
- Campos E, Molina C, Aulet A, Viturro C. Actividad antibacteriana de metabolitos volátiles extraídos de *Schinus areira* de la

- provincia de Jujuy. Abstract P-82. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires. 2-6 ago 2004.
- Carneiro N, Wanick M. Antiinflammatory and wound healing action of *Schinus aroeira* Vell in patients with cervicitis and cervico-vaginitis. Revista Instituto Antibioticos 1974; 14: 105-106.
 - Correa J, Bernal H. Especies vegetales promisorias de los países del Convenio A. Bello. 1 ed. Ciudad (Colombia): Guadalupe, 1989. Tomo 1.
 - Díaz C, Quesada S, Brenes O, Aguilar G, Cicció J. Chemical composition of *Schinus molle* essential oil and its cytotoxic activity on tumour cell lines. Nat Prod Res. 2008; 22: 1521-34.
 - Dishit A, Naqvi A, Husain A. A new source of natural fungitoxicant. Appl Environm Microbiol. 1986; 51: 1085-1088.
 - El Keltawi N et al. Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. Herba Pol. 1980; 26: 245-250.
 - Fernández J, Olano I, Vázquez A, Ferreira F, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. Resumen 1996; 45.
 - Ferrero A, Chopá C, González J, Alzogaray R. Repellence and toxicity of *Schinus molle* extracts on *Blattella germanica*. Fitoterapia 2007; 78: 311-4.
 - Ferrero A, Minetti A, Bras C, Zanetti N. Acute and subacute toxicity evaluation of ethanolic extract from fruits of *Schinus molle* in rats. J Ethnopharmacol. 2007; 25: 441-7.
 - Ferrero A, Werdin González J, Sánchez Chopá C. Biological activity of *Schinus molle* on *Triatoma infestans*. Fitoterapia 2007; 77: 381-3.
 - González M. *Schinus molle* L. (aguaribay). Anales de la Facultad de Química y Farmacia de Montevideo. 1931; 1: 133-204.
 - Gundidza M. Antimicrobial activity of essential oil from *Schinus molle*. Central African J Medic. 1993; 39: 231-234.
 - Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
 - Herbotecnia. *Schinus molle*. Cultivo. www.herbotecnia.com
 - Iannacone J, Lamas G. Toxicological effects of extracts of Peruvian peppertree (*Schinus molle*) and lantana (*Lantana camara*) on *Chrysoperla externa* (Neuroptera: Chrysopidae), *Trichogramma pictoi* (Hymenoptera: Trichogrammatidae) and *Copidosoma koehleri* (Hymenoptera: Encyrtidae) in Peru. Agric Téc. 2003; 63 (4): 347-360.
 - Itten B, Argain A, Merlo R, Vicente C. El Aguaribay. Raíces 1997; 8: 13-19.
 - Kelner M. Plantas mágicas en la Argentina. Buenos Aires: Albatros, 1979.
 - Lloyd H, Jaouni T, Evans S, Morton J. Terpenes of *Schinus terebinthifolius*. Phytochemistry 1977; 16: 1301-1302.
 - Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudo da Flora, 2002; 54-55.
 - Machado D, Bettio L, Cunha M, Santos A, et al. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. Eur J Pharmacol. 2008; 10: 163-8.
 - Machado D, Kaster M, Binfaré R, Dias M. Antidepressant-like effect of the extract from leaves of *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 30: 421-8.
 - Mc Caleb R. Herb Safety Report. Texas (EEUU): Herb Research Foundation, May 25 1993.
 - Molina-Salinas GM, Pérez-López A, Becerril-Montes P, Salazar-Aranda R, et al. Evaluation of the flora of northern Mexico for in vitro antimicrobial and antituberculosis activity. J Ethnopharmacol. 2007; 109: 435-41.
 - Moreno M. Action of several popular medicaments on the isolated uterus. CR Seances Soc Biol Ses Fil. 1922; 87:563-564.
 - Padín E, Posse G, Pollio M. Antibacterial activiy of oleoresin from aguaribay (*Schinus molle*). J Food Technol 2007; 5(1): 5-8.
 - Palacios Vaccaro Q. Plantas Medicinales Nativas del Perú. 2 ed. Lima (Perú): CONCYTEC Serie Ciencias, 1997.
 - Pérez Arbeláez E. Plantas Medicinales y Venenosas de Colombia. Medellín: H Salazar, 1976.
 - Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
 - Pimentel Montanher A, Pizzolatti M, Costa Brighente I. An Application of the Brine Shrimp Bioassay for General Screening of Brazilian Medicinal Plants. Acta Farm. Bonaerense 2002; 21: 175-178.
 - Pronczuk J, Laguardia A. Plantas Silvestres y de Cultivo. Riesgo de Intoxicación para el Hombre. Montevideo (Uruguay): Universidad de la República, División Publicaciones y Ediciones, 1989; 89.
 - Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de Plantas Etnomedicinales del Noroeste Argentino. Soc. Asturiana de Fitoterapia. 5-7 nov 2004. Abstract 2004; 137.
 - Rodríguez A, Egúsquiza R. Efecto del molle (*Schinus molle*) y sus extractos en el control de *Phthorimaea operculella*

- en almacenes de papa. p. 23. Resúmenes y programa de la 38^a Convención Nacional de Entomología. Chincha (Perú): Sociedad Entomológica del Perú, 1996.
- Ross S, El-Keltawi N, Megalla S. Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. Fitoterapia 1980; 51: 201-205.
 - Ruffa M, Ferraro G, Wagner M, Calcagno M, et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. J Ethnopharmacol. 2002; 79: 335-339.
 - Schmidt C, Fronza M, Goettert M, Geller F, et al. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. J Ethnopharmacol. 2009; 21: 523-32.
 - Ruffinengo S, Eguaras M, Floris I, Faverin C, et al. LD50 and repellent effects of essential oils from Argentinian wild plant species on *Varroa destructor*. J Econ Entomol. 2005; 98: 651-5.
 - Schmourlo G, Mendonca-Filho R, Alviano C, Costa S. Screening of antifungal agents using ethanol precipitation and bioautography of medicinal and food plants. J Ethnopharmacol. 2005; 96: 563-568.
 - Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima (Perú): Colegio Salesiano, 1986.
 - Vargas Correa J, Sánchez Solís L, Farfan Ale J, Noguchi H, et al. Allergological study of pollen of *mango* (*Mangifera indica*) and cross reactivity with pollen of *piru* (*Schinus molle*). Rev Alerg. 1991; 38: 134-138.
 - Velasco Negueruela A, Pérez Alonso M, Essenero Abarca G. Medicinal plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú). Fitoterapia 1995; 66: 447-460.
 - Vera A, Medrano R, Alfaro G, Ibañez R. Efecto de extractos de plantas nativas sobre el vector de la Enfermedad de Chagas: *Triatoma infestans*. Cochabamba (Bolivia): Facultad de Ciencias y Tecnología, Universidad San Simón, 1995.
 - Viturro C, Elder H, Bandoni A, Loayza I, Atti Serafini L. El aceite esencial de *Schinus molle* L. Un modelo para la normalización. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract 2004; 71.
 - Viturro C, Elder H, Bandoni A, Villamil J, et al. Una propuesta para la caracterización quimiotaxonómica de *Schinus molle* y *S. areira*. I Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay, 28 nov-2 dic 2005.
 - Von Czepanski C. Testing of selected plants for antifertility activity. Napralert. Personal Comunic. 1977.
 - Yuequin Z, Recio M, Manez S, Giner R, et al. Isolation of two triterpenoids and a biflavanone with anti-Inflammatory activity from *Schinus molle* fruits. Planta Med. 2003; 69: 893-898.
 - Zaidi S et al. Some preliminary studies of the pharmacological activities of *Schinus molle*. Pakist J Sci Ind Res. 1970; 13: 53.
 - Zeng Y, Recio M, Ríos J. Anti-inflammatory activity of triterpenes from *Schinus molle* fruit. 50 th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A052. Barcelona, España, 8-12 sep 2002.

Alfilerillo

Nombre Científico: *Erodium cicutarium* (L.) L'Herit. ex Aiton.

Familia: Geraniaceae

Nombres populares:

Español: alfilerillo, reloj reloj, aguja-aguja, yuari-yuari, januquara, Najcha kora, kachu kachu, khirasti (Bolivia), alfilerillo, geranio silvestre, peludilla, alfilerillo hembra (Argentina), agujero (Perú), aguja de pastor (México), tachuela (Chile), pico de cigüeña, alfileres de pastor, peine de bruja (España).

Portugués: bico de cegonha.

Inglés: alfilaria, pink clover, red-stem filaree, redstem stork's bill.

Otros: awja awja, yawri, q'achu q'achu (aymará), tupu tupu, rapa rapa (quechua), bec de grue (francés).

Sinonimias: *Erodium millefolium* Kunth., *E. moranense* Kunth., *E. praecox* Willd., *Geranium cicutarium* L.



Resumen

A pesar de la vasta extensión del alfilerillo (*Erodium cicutarium* – Geraniaceae) tanto en Europa, como América y África, no existen trabajos farmacológicos que intenten convalidar algunos de los beneficios terapéuticos consignados a esta especie por la medicina popular. La identificación de taninos en la planta podría justificar su empleo por vía externa como hemostático y cicatrizante. En tanto, la amplia actividad antiviral demostrada en ensayos experimentales podría ser una puerta a futuros estudios en el campo de la infectología.

Abstract

Despite the widely medicinal use of alfilaria alfilerillo (*Erodium cicutarium* – Geraniaceae) throughout Europe, America and Africa, no pharmacological studies have been performed in order to verify the therapeutic benefits claimed by popular medicine for this plant. The presence of tannins could justify, at least partially, its external use as a haemostatic and wound healing agent. Furthermore, the wide antiviral activity observed for the extracts suggests that further studies in this area are justified.

Descripción botánica

Se trata de una hierba anual o bianual, vellosa-pubescente, de 50-60 cm de altura, con tallos rastreos o ascendentes, coloración rojiza, con nudosidades hinchadas; hojas radicales en roseta, numerosas y pecioladas, de 7-15 cm de largo por hasta 3,5 cm de ancho; las caulinares escasas y alternas, cortamente pecioladas o sésiles, hojas bipinnatisectas, pinnas ovadas, pinnulas lanceoladas, estípulas agudas. Flores dispuestas en umbelas axilares definidas, largamente pedunculadas, corola de pétalos rosados, de 0,8-2,2 cm de ancho; fruto esquizocarpo conformado por 5 mericarpios pilosos de 4-6 mm de longitud. La planta vegeta desde otoño, floreciendo y fructificando desde mediados de primavera a fines de verano (Cabrera, 1965; Estévez Martini y Reyes Chávez, 1995; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Erodium* comprende alrededor de 50 especies de zonas templadas de ambos hemisferios. *Erodium cicutarium* es de origen Mediterráneo, pero adventicia en Bolivia. Se la encuentra tanto en la puna como en los valles de la ciudad de La Paz, crece desde los 3.600 a 3.800 metros sobre el nivel del mar. En Argentina se ubica en las regiones del noroeste, Cuyo, región pampeana, Patagonia y litoral del país; también en Uruguay y Chile. Habita praderas, campos abandonados, orilla de caminos, terrenos baldíos e invade algunos cultivos. La planta prefiere suelos arenosos, secos (Cabrera, 1965; Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

La reproducción es por semillas. Con fines medicinales se recogen las hojas y las flores y se secan al aire

o en secadero a menos de 40°C. La cosecha debe realizarse entre los meses de marzo, abril y mayo. No obstante, es casi nula la información acerca de la domesticación de esta especie.

Adulterantes

No se han señalado. No obstante, debe tenerse en cuenta que puede haber confusión con *Erodium malacoides* (L.) Will., conocida también como *alfilerillo*. Se diferencia porque sus hojas no son pinatisectas, sino ovadocordiformes, enteras o lobuladas y dentadas. Su hábitat y usos medicinales son similares a *E. cicutarium* (Marzocca, 1997).

Historia

Fray Juan Navarro, en su manuscrito "Jardín Americano" señala sus propiedades antiinflamatorias (en forma de gargarismos) en cuadros de anginas y amigdalitis (Berdoncés, 1998). Hyeronimus (1882) señaló propiedades febríferas y estomacales para esta planta. El nombre *cicutarium* le fue otorgado por la similitud de sus hojas con las de *cicuta*.

Parte utilizada

Se emplea la planta entera o sus partes aéreas.

Usos etnomedicinales

El cocimiento de las hojas y tallo se emplea oralmente en Bolivia como tónico, diurético y antiinflamatorio urinario en casos de cistitis y nefritis (Estévez Martini y Reyes Chávez, 1995). La maceración de hojas molidas tiene indicación de uso contra las diarreas y dismenorreas, mientras que la infusión de flores se recomienda contra las palpitaciones nerviosas (Girault, 1987).

En Bolivia también se recomienda el uso de las hojas frescas en forma de cataplasma en las plantas de los pies contra la fiebre. Las decociones de las hojas son útiles para el lavado de heridas purulentas. De manera similar el jugo obtenido de raíces y hojas, facilitaría la cicatrización de llagas. En tanto las flores y hojas frescas aplicadas sobre heridas pequeñas tendrían efectos cicatrizantes. Aplicada en grandes dosis se convierte en un hipertensor arterial. (Girault, 1987). También como compresa caliente en presencia de tumores y gota (Estévez Martini y Reyes Chávez, 1995)

En el norte del Departamento de Potosí (Bolivia), se la utiliza externamente contra las infecciones de transmisión sexual (tanto en hombres como mujeres), así como en el abordaje de piorrea, amigdalitis y úlceras orales.

Los baños con el cocimiento de esta especie se recomiendan para aliviar las molestias del embarazo, hipermesesis gravídica e incluso pre-eclampsia. En Perú

se emplea la planta entera en decocción como depurador sanguíneo y antiblenorrágico (Ramírez *et al.*, 1988). En Europa se le atribuyen propiedades oxíticas (Perrot y Paris, 1971; Darías *et al.*, 1989).

En Argentina se señalan, propiedades astringentes y hemostáticas (hemorragias uterinas) por vía externa, mientras que en uso interno, propiedades diuréticas, digestivas, antirreumáticas y eliminadoras del ácido úrico elevado (Domínguez, 1928; Marzocca 1997; Roig, 2001).

Martínez Crovetto (1966) menciona el uso en infusión (en Chubut, Argentina) junto con alumbre, para tratar úlceras digestivas. En Neuquén (Argentina) se señala el uso de las hojas y flores en infusión oral como antiácido gástrico, diurético y antidiarreico, mientras que por vía externa sería cicatrizante y antiálgico (Itkin, 2004). También se menciona actividad hipotensora arterial en bajas dosis, e hipertensora arterial en dosis altas (Ratera y Ratera, 1980, Núñez y Cantero, 2000).

Finalmente en Europa se le atribuyen propiedades oxíticas (Watt & Breyer Brandwijk, 1962; Perrot and Paris 1971; Darías *et al.* 1989).

Otros usos

Se utiliza mucho en Europa y Estados Unidos (Arizona) como planta forrajera (Berdoncés, 1998). En el sur de Argentina se comen las hojas (cocidas o crudas) en forma de ensalada (Rapoport *et al.*, 1998).

Constitución química

Planta entera: En el extracto metanólico se identificaron seis compuestos polifenólicos: ácido brevifolín-carboxílico, brevifolina, ácido elágico, metilgalato, ácido gálico y ácido protocatéquico (Fecka *et al.*, 2001).

Además (sin identificar partes de la planta) se reporta la presencia de *cafeína*, *histamina*, *etilamina*, *colina*, *putrescina*, *tiramina* (Willaman y Schubert, 1961), flavonoides (*crisanmina*, *cianidina*, *3-O-β-D-diglucósido*, *peonidina* *3-O-β-D-diglucósido*), aminoácidos (*alanina*, *prolina*, *hidroxiprolina*, *triptófano*), saponinas, óxido potásico en las cenizas (Van Eijk, 1957).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son pocos los ensayos biológicos realizados hasta la fecha con esta especie. Los extractos metanólico y acuoso de *alfilerillo* (al igual que sus fracciones), demostraron propiedades antifúngicas *in vitro* frente a *Aspergillus flavus* (Leifertova y Lisa, 1979) y propiedades antivirales frente al *Herpes simplex*, *virus de la Influenza tipo A*, *virus Sendai*, *Vaccinia virus*, *virus de la estomatitis vesicular* y *virus de Newcastle* (Zielinska

Jencylik *et al.*, 1987). El extracto metanólico, estimuló la producción de interferón por inducción con el virus de la enfermedad de Newcastle en cultivos celulares humanos. De igual modo, la inyección i.v. a ratas del extracto metanólico, también indujo la producción de interferón (Zielinska Jencylik *et al.*, 1988).

Por su parte, los extractos de las partes aéreas demostraron propiedades estimulantes uterinas en cobayos (Watt *et al.*, 1962). Al respecto, existe un producto comercializado en Bulgaria (Neomenor®) el cual contiene 400 mg de extracto estandarizado de tallos de *Astragalus glycypyhyllus*, *Erodium cicutarium* y *Geranium sanguineum*. En un ensayo clínico realizado sobre 35 mujeres con diferentes grados de dismenorrea a lo largo de seis meses de tratamiento, el producto demostró inhibir la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias dentro del tejido uterino, permitiendo así reducir las contracciones y el dolor menstrual (Sirakov *et al.*, 2011). Los *elagitaninos* aislados de esta especie inhibieron el desarrollo del insecto *Heliothis virescens* (Klocke *et al.*, 1986). Diferentes extractos (éter-petrólico, benzénico, clorofórmico, acuoso y etilacético) demostraron propiedades antioxidantes *in vitro*, al evitar la oxidación de triglicéridos bajo inducción con Fe⁺⁺ (Sroka *et al.*, 1994). Por último, el extracto etanólico de las hojas de *E. cicutarium* demostraron una leve actividad antiproliferativa sobre cultivos de células tumorales humanas (Rodrigo *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

No descriptas en humanos. Se menciona que el alto consumo de esta planta por parte de equinos machos puede provocar inflamación y edema testicular (Ragonese y Milano, 1984).

Contraindicaciones

De acuerdo con estudios que demostraron propiedades uterotónicas en cobayos (Watt *et al.*, 1962), no se aconseja el suministro de extractos de esta especie durante el embarazo. El uso popular en Europa como abortivo también desaconseja su empleo en el embarazo. Asimismo, la etnomedicina boliviana, no la recomienda tanto por el poder abortivo como teratogénico.

Status legal

Las hojas y flores de *E. cicutarium* son reconocidas para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González, 2000).

Formas galénicas

Infusión: 10-30 g/l, empleando la planta entera (Berdoncés, 1998).

Decocción: 60 gr de hojas, flores y ramas pequeñas para un litro de agua, se debe aplicar esta decocción en lavados cada 12 horas durante 10 a 14 días.

Referencias

- Alcocer G. Medicina herbaria. 2 ed. La Paz: Artes Gráficas Singular, 1996; 35-6.
- Berdoncés J. Gran Enciclopedia de las plantas medicinales. Barcelona: Tikal, 1998; 103-104.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. IV. Oxalidáceas a Umbelíferas. 1 ed. Buenos Aires: INTA, 1965; 21-23.
- Centro de Investigación y Promoción Educativa. Reloj reloj En: Vademécum de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades de los diferentes grupos étnicos. Sabiduría y Conocimiento de la Medicina tradicional en el Norte de Potosí. La Paz: Imprenta visual, 2003; 70-1
- Darías V, Bravo L, Rabanal R, Sánchez Mateo C, et al. New contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Islands. J Ethnopharmacol. 1989; 25: 77-92.
- Domínguez J. Contribución a la materia médica argentina. Buenos Aires: Peuser, 1928.
- Estévez Martini T, Reyes Chávez G. *Erodium cicutarium*. En: Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, 1995.
- Fecka I, Kowalczyk A, Cisowski W. Phenolic acids and depsides from some species of the *Erodium* genera. Z Naturforsch. 2001; 56: 943-950.

- Girault L. Género *rapa rapa*. En: Kallawaya. Curanderos itinerantes de los Andes. La Paz: UNICEF – OPS – OMS con impresiones Quipus, 1987; 258-9.
- González García M. Cáceres A. (Ed.). Legislación en Iberoamérica sobre fitoterápicos y productos naturales. CYTED. Convenio Andrés Bell, 2000.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el desarrollo. Subprograma de Química fina farmacéutica. Santa Fe de Bogotá: CYTED, 1995; 306-7
- Itkin S. Plantas de la Patagonia para la Salud. Bariloche (Argentina): Caleuche. 2004.
- Klocke J, Wagenen B, Balandrin M. The ellagitannin geraniin and its hydrolysis products isolated as insect growth inhibitors from semi-arid land plants. *Phytochemistry* 1986; 25: 85-91.
- Leifertova I, Lisa M. The antifungal properties of higher plants affecting some species of the genus *Aspergillus*. *Folia Pharm. (Prague)* 1979; 2: 29-54.
- Martínez Crovetto R. Estudios etnobotánicos. IV. Etnobiología 1966; 3: 1-20.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina, indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Ministerio de Salud y Previsión Social. Dirección General de Servicios de Salud, Unidad de Medicamentos, Laboratorios y Bancos de Sangre. Normas para medicamentos naturales, tradicionales y homeopáticos. La Paz: Talleres Artes Gráficas "Virgen Niña". 2002; 49.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del sur de la provincia de Córdoba. Río Cuarto (Córdoba): Fundación Universidad Nacional de Río Cuarto, 2000.
- Perrot E, Paris R. Les plantes médicinales. Part. I. Presses Paris: Universitaires des France, 1971.
- Ragonese A, Milano V. Encyclopédia argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: ACME, 1984.
- Ramírez V, Mostacero L, García A, Mejía C, et al. Vegetales empleados en Medicina tradicional norperuana. Trujillo (Perú): Banco Agrario del Perú & Universidad Nacional Trujillo, 1988.
- Rapoport E, Ladio A, Raffaele E, Ghermandi L, Sanz E. Malezas comestibles. *Ciencia Hoy* 1998; 9 (49): 25-32.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 95.
- Rodrigo G, Almanza G, Akesson B, Dong Duan R. Antiproliferative activity of extracts of some Bolivian medicinal plants. *J Medicinal Plants Res* 2010; 4(21): 2204-2210.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza (Argentina): Universidad Nacional de Cuyo – EDIUNC, 2001.
- Sirakov M, Karamisheva V, Ivanov S. Six-month follow-up of the effect of neomenor in patients with painful menstruation. *Akush Ginekol (Sofia)* 2011; 50(1): 52-4.
- Sroka Z, Rzadkowska Bodalska H, Mazol I. Antioxidative effect of extracts from *Erodium cicutarium*. *Z Naturforsch.* 1994; 49: 881-884.
- Van Eijk J. Phytochemical investigation of *Erodium cicutarium*. *Pharm Weekbl.* 1957; 92: 581-587.
- Vidaurre de la Riva P. Plantas medicinales en los Andes de Bolivia. Botánica Económica de los Andes Centrales. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés, 2006; 268-284.
- Watt J, Breyer Brandwijk M. The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. 2 ed. London: Livingston Ltd., 1962.
- Willaman J, Schubert B. Alkaloid bearing plants and their contained alkaloids. ARS, USDA. Technical Bulletin 1234. Superintendent of Documents. Government Printing Office. Washington DC, 1961.
- Zielinska Jencylik J, Sypula A, Budko E, Rzadkowska Bodalska H. Interferonogenic and antiviral effect of extracts from *Erodium cicutarium*. *Arch Immunol Ther Exp* 1987; 35: 221-30.
- Zielinska Jencylik J, Sypula A, Budko E, Rzadkowska Bodalska H. Interferonogenic and antiviral effect of extracts from *Erodium cicutarium*. II. Modulatory activity of *Erodium cicutarium* extracts. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1988; 36: 527-536.
- Zalles J. Reloj reloj. En: Lo verde de la salud. La Paz: Salamandra, 1987; 146.

Algarrobo blanco

Nombre Científico: *Prosopis alba* Griseb.

Familia: Leguminoseae.

Nombres populares:

Español: *algarrobo blanco* (Argentina, Chile).

Inglés: *Argentine mesquite*.

Otros: *yvopé, ygopé* (guaraní), *yana-tacu* (quechua).

Sinonimias: *Prosopis atacamensis* Phil.; *P. siliquastrum* var. *longisiliqua* Phil.



Resumen

El algarrobo blanco (*Prosopis alba* - Leguminoseae) es un árbol nativo de las tierras áridas de la región chaqueña en el norte de Argentina, occidente del Paraguay y sudeste de Bolivia. Muy apreciado desde el punto de vista ornamental, alimenticio, ecológico y medicinal, sus frutos son vastamente reconocidos por su valor nutricional. La presencia de alcaloides con actividad simpaticomimética en sus partes aéreas limita mucho su aplicación medicinal. No obstante, la corteza presenta taninos de reconocida actividad astringente, pudiendo ser muy útil en la cicatrización de heridas de piel.

Summary

Argentine mesquite (*Prosopis alba* - Leguminoseae) is a tree native to the dry lands of the Chaco region in Northern Argentina, Western Paraguay and South-eastern Bolivia. Highly esteemed for its ornamental, nutritional, medicinal and ecological uses, its pods are widely considered edible. Due to the presence of neuroactive alkaloids in the aerial parts, the medicinal application of this plant has been rather limited. However, the high content of tannins in the bark could indicate that this species could be of interest in the future as a wound healing agent.

Descripción botánica

Árbol de ramas retorcidas; follaje fino; espinas no muy abundantes, geminadas, axilares, de 1 a 4 cm de longitud; copa hemisférica, extendida de hasta 15 m de diámetro; altura total hasta 15 m con diámetro de fuste de hasta 1 m. Hojas tupidas con 1 a 3 yugas, glabras, pecíolo con el raquis de 0,5-8 cm de longitud. Pinas con 25-50 yugas encorvadas en seco. Folíolos lineares rectos o levemente encorvados, agudos, subsésiles, de base asimétrica, auriculada de un lado, subcoriáceos, glabros, distancia entre folíolos de 1,5-6 mm, miden generalmente 0,5-1,7 cm de longitud por 1-2 mm de lado. Flores dispuestas en racimos cilíndricos densifloros, amarillos, de 7 a 11 cm de longitud; flores hermafroditas blanco verdosas a amarillentas, pequeñas, subsésiles. El fruto es una legumbre recta, falcada o semicircular, chata, de suturas paralelas gruesas y caras on-

duladas, estipitada y brevemente acuminada, color pajizo-amarillenta, carnosa, azucarada, comestible, de 12-25 cm de longitud por 11-20 mm de ancho por 4-5 mm de grosor. Con 12-30 artejos subcuadrados, más largos que anchos de aproximadamente 1 cm por 0,6 cm. Las semillas son elípticas o aovadas de 4,2-7 mm de longitud por 2,6-3,9 mm de ancho. (Burkart, 1952; Cabrera, 1967).

Nota: Las principales diferencias entre *Prosopis alba* var. *alba* y *Prosopis alba* var. *panta* es que los folíolos del panta son más pubescentes y más cortos que los del alba. Los frutos de la variedad *panta* son rectos, más oscuros, con abundante mesocarpio (pulpa) y sin bordes sobresalientes. La variedad *panta* se encuentra representada por individuos escasos y dispersos (Burkart, 1976). Debe tenerse en cuenta que en Argentina también crece *Prosopis*

nigra (*algarrobo negro*), preferentemente en las zonas del este, centro y norte del país.

Distribución geográfica - Ecología

Según un informe realizado por la FAO (2004), *Prosopis* es un género muy antiguo con alrededor de 45 especies distribuidas en América, África y Oeste de Asia. Se concentran en zonas áridas y secas de Sudamérica, en donde Argentina es el centro de mayor diversidad, con 27 especies, de las cuales 8 son árboles y 11 especies de carácter endémico. El centro de radiación partiría desde el Chaco más húmedo, avanzando hacia el sur y oeste. *P. alba* se encuentra en áreas planas del subtropical de Argentina, Uruguay y Paraguay. También está presente en forma dispersa en zonas semiáridas de Bolivia, Perú y Chile. En Argentina es una especie muy abundante, encontrándose en la zona centro y norte del país, correspondiendo a las provincias fitogeográficas de Chaco y Espinal y penetra en la provincia fitogeográfica del Monte en el sector Noroeste. En el Chaco es una especie arbórea del segundo estrato, encontrándose comunidades puras en áreas bien húmedas al borde de cañadas, ciénagas, etc. Convive a menudo con *P. nigra*, *P. kuntzei*, *P. ruscifolia*, entre otras.

El *algarrobo blanco* precisa de una precipitación media entre 500 - 1.200 mm, con temperaturas que oscilan desde los 48°C de máxima absoluta, hasta los -10°C de mínima absoluta. Las lluvias se concentran en la época estival. *P. alba* se encuentra en distintos tipos de suelo, especialmente en los franco-arenosos, tolerando bajos niveles de salinidad. Soporta anegamientos temporales de 1 a 2 meses. Es menos resistente a la aridez que *P. nigra*. También se encuentra en áreas serranas sobre suelos con cierta pedregosidad o aluvionales, hasta los 1.000 metros snm. En las zonas de menor precipitación se encuentra preferentemente a orillas de cañadas y ciénagas, preferentemente a lo largo de ríos y arroyos.

Agrotecnología del cultivo

Sobre la base de información bibliográfica pertinente (Burkart 1952; 1976; Catalán y Balzarini, 1992; Cordo y De Loach, 1987; Saravia y Del Castillo, 1985; 1986; Simpson, 1977) la FAO (2004) *P. alba* presenta las siguientes recomendaciones agrotecnológicas, de silvicultura y manejo:

Regeneración natural: Se regenera bien por semilla, aún en áreas degradadas. Al ser palatables para el ganado y animales silvestres, son pocas las plantas que llegan a adultas en lugares sin protección. Las que prosperan en estas condiciones generalmente se encuentran resguardadas por arbustos u otras

plantas espinosas, las cuales impiden que los animales lleguen hasta los renovales. En caso de que algún animal las coma, quebrando de esta forma la dominancia apical, las plantas emiten varios rebrotes dando como resultado plantas con varios fustes. *P. alba* tiene muy buena respuesta al rebrote, ya sea de tocón o de raíces. Los árboles obtenidos de esta forma son de más rápido crecimiento en los primeros años, al aprovechar el sistema radicular del árbol madre.

Semillas: Para multiplicar árboles con buenas características se han realizado con éxito plantaciones con estacas. También han dado buenos resultados los injertos utilizando yemas de árboles *plus*. No obstante, la forma de propagación más utilizada es la de semilla de buena calidad. Para asegurar que la misma corresponda a la especie, hay que cosechar las vainas en rodales puros y en lo posible aislados, para evitar que la semilla esté contaminada con otra especie, en especial *Prosopis ruscifolia*, invasora indeseable. En Argentina existen importantes rodales puros, ya inventariados por diversas instituciones, como así también semilla recolectada. La trilla de las vainas de esta especie presenta mayor dificultad que otras del mismo género, por la dureza de los artejos. Esta dificultad ha sido superada por la construcción de una máquina trilladora específica para el género. La cantidad de semillas por kilogramo oscila entre 12.000 a 17.000, obtenidas a partir de 10 kg de vainas secas. El poder germinativo de las mismas supera el 90%. Se recomienda someter las semillas a una temperatura de -18°C durante 10 días para controlar el ataque de bruchidos. Las semillas de *Prosopis* presentan latencia impuesta por su tegumento duro. En Argentina se realiza escarificación mecánica o inmersión en agua a 80°C, dejándolas enfriar por 24 horas, lográndose más de un 95% de germinación a partir de semillas seleccionadas. Las temperaturas óptimas de germinación comprenden un rango de 20°C a 30°C.

Germinación: Para la producción de plantines o plántulas puede utilizarse envases de polietileno transparente de 100 micrones de espesor, de 15 cm de largo por 4 cm de diámetro. Los mismos deben ser sin fondo para que las raíces no se enrollen en la base. Se puede sembrar directamente una semilla por envase y luego taparlas con una delgada capa de arena a fin de evitar la desecación del sustrato y el ataque de hongos. Se realiza riego cada 2 ó 3 días durante el primer mes, luego cada 7 a 10 días. Con buenas temperaturas la plántula estará lista para llevar a campo a partir de los dos meses.

Plantación: Para la plantación es conveniente utilizar hoyos de 30 cm de diámetro por 40 cm de profundidad. Se aconseja realizar un riego al hoyo previo a la plantación. Luego se depositará la plántula sacándole el envase plástico y compactando bien la tierra a su alrededor. Posteriormente se realizará una cazuela y se regará abundantemente. Se recomienda realizar la plantación en el período de lluvias, evitando los meses de más altas temperaturas para independizarse de riegos posteriores. Según el destino de la plantación, variará el distanciamiento de la misma. Así, si el objetivo es la producción de frutos, se recomienda 5 x 5 m; si se desea construir un sistema agroforestal se puede utilizar un espaciamiento de 10 m entre líneas con una separación de 5 m entre plantas, a fin de facilitar las labores culturales. Si el objetivo es netamente forestal, puede plantarse a 3 x 3 m. En todos los casos se podrá realizar un raleo y poda de formación a los 10 a 15 años. Se deberá cuidar el lugar de plantación del ataque de insectos y roedores. Debido a su palatabilidad se impedirá el acceso del ganado al área de plantación para evitar ser masticadas, recomendándose un período de 2 a 3 años.

Poda: Debido a la fragilidad del ambiente en que se desarrolla la especie (donde es muy importante su función como protectora), se recomienda realizar el aprovechamiento mediante cortas selectivas periódicas de aquellos árboles que llegan al diámetro de corte. No es conveniente la corte final por tala rasa, debido entre otros factores, a que el sistema tiende a arbustizarse. Como *Prosopis* posee buena capacidad de rebrote, es muy importante la época de corte de los mismos. Experiencias realizadas demuestran que rebrota mejor cuando se corta el árbol en período de otoño - invierno, época que coincide con la mayor acumulación de nutrientes en la raíz. La costumbre de los hacheros de la zona, es cortar con luna en cuarto menguante para obtener productos de mayor durabilidad y libre del ataque de insectos.

Sistemas agroforestales: Esta especie es apta para ser combinada con pasturas naturales o implantadas. La producción tradicional de la zona contempla desde hace ya tiempo, aunque en una forma no planificada, su uso mediante sistemas silvopastorales. Se recomienda en este caso una cobertura arbórea del 30 a 50%, la cual se correspondería aproximadamente con una dotación de 80 árboles adultos por hectárea. Dada la necesidad de incrementar en número de plantas por unidad de superficie se puede realizar un enriquecimiento con plántulas utilizando como protección ramas espinosas o plantando bajo la protección de arbustos. En las zonas

donde prospera esta especie es muy importante el manejo de la regeneración natural, debido a que los renovales presentan una mayor supervivencia que las plántulas, fundamentalmente por el ataque de roedores y por razones de índole económico. Las plantas que prosperan generalmente se encuentran resguardadas por arbustos u otras plantas espinosas, las que impiden que los animales lleguen hasta los renovales. Es importante destacar que para todos los casos, debe realizarse un estricto y continuo control del pastoreo. Pueden implementarse bajo condiciones de riego, sistemas agroforestales mediante combinaciones con maíz, hortalizas, tuna, etc. Dadas las características de la especie y según el tamaño de la unidad de producción, puede propiciarse un uso múltiple del sistema con la obtención además de productos como miel, goma de brea, frutos, forraje, etc.

Susceptibilidad a daños y enfermedades: Los algarrobos están sometidos a diversos factores adversos, entre los que se encuentran las plagas de insectos, las que en algunos casos producen pérdidas económicas sumamente importantes. Aunque en menor medida que *P. nigra*, existen problemas relacionados con la presencia de insectos xilófagos, llamados vulgarmente *taladros*, pertenecientes a las familias *Bostrychidae*, *Cerambycidae* y *Buprestidae*. Las larvas de estos insectos cavan galerías que pueden ir de la albura al duramen, donde empapan. Los adultos salen posteriormente desplazándose por los canales preparados por las larvas y perforan la corteza. Dentro del grupo de los xilófagos se encuentran *Oncideres saga* y *Oncideres germani*, conocidos como *cortapalo* o *serruchero*, que se caracterizan por el hábito que tienen las hembras de practicar incisiones alrededor de las ramas y en troncos de poco diámetro, produciendo la muerte de las mismas. Los daños que generan pueden llegar a ser de importancia cuando se trata de renovales o plantaciones nuevas, produciendo deformaciones en las plantas. Otra plaga de importancia en los *Prosopis* son hemípteros, lepidópteros y coleópteros que atacan frutos y semillas. Dentro del orden Coleóptera se encuentra la familia *Bruchidae* con géneros como *Pectinibruchus*, *Rhipibruchus* y *Scutobruchus* que se limitan a comer exclusivamente semillas de *Prosopis*. Los frutos en planta son atacados por loros, que los abren y extraen las semillas.

Parte utilizada

Se utilizan los frutos y semillas, aunque en algunas ocasiones también la corteza y hojas.

Historia

La palabra *algarrobo* deriva de un término árabe con el cual se conoce al fruto del algarrobo europeo = *Ceratonia siliqua L.* (Roig, 2001). La expresión *guaraní yvopé* significa “árbol puesto en el camino para comer”. La especie fue empleada por diversas etnias de la Argentina. Hyeronimus (1882) señaló el uso de la corteza como astringente. También hizo referencia al empleo de los frutos, de la siguiente manera: “...emplastos de frutos verdes después de separar la semilla, curan las fracturas de hueso sin herida. Igualmente con la corteza machacada con leche de cabra...”. Lallemant en 1894 señaló: “...la vainilla (por el fruto) se emplea en medicina popular como disolvente del cálculo de vejiga...”. En su obra *La Medicina en “el Paraguay Natural”* (1948), Sánchez Labrador hace extensa referencia del uso de la *algarroba* en el Paraguay colonial como alimenticio, medicinal y ritual entre diversos grupos indígenas de la región. Es interesante destacar que en las tumbas precolombinas de la costa del Perú se han encontrado ídolos labrados en madera de algarrobo (en este caso de una especie emparentada, *P. chilensis*) (Soukup, 1986).

Usos etnomedicinales

Si bien *P. alba* tiene una importancia mayor desde el punto de vista económico (ver “Otros Usos”), es importante destacar que en algunas zonas de la región se le atribuyen propiedades medicinales. Por ejemplo, en Toursarkissian (1980) se indica que en Argentina los frutos y la corteza son medicinales, mientras que las hojas son astringentes. En el noroeste de la provincia del Chaco se prepara el “quemadillo” a partir de hojas tostadas y rociadas con azúcar, para acompañar diferentes remedios. También para el dolor de estómago, se macera un puñado de hojas en agua durante 24 hs, y se toma por vía oral (Scarpa, 2004). En Salta emplean el fruto en infusión para aliviar el dolor de garganta (Pochetino y Martínez, 1998). En Santiago del Estero, emplean la infusión de las hojas junto con sal, para lograr un efecto laxante que ayude a mejorar los síntomas de la “congestión cefálica”. En estos casos además, agregan hojas de malva como “lavativo”. También se señala en esa provincia, la costumbre de “chupar la raíz” para curar aftas o boqueras (Di Lullo, 1944).

En Paraguay, González Torres (1992) describe a los frutos del algarrobo como comestibles, frescos y secados, pero sirven especialmente para fabricar aloja y chicha, de propiedades diuréticas y laxantes. Con ellos se preparan también dulces y jarabes. De la harina de las semillas se pueden preparar pan y tortillas, y se la puede mezclar con otras harinas. La decocción de las semillas se usa como expectorante

y laxante. La decocción de la corteza es astringente. Usado en afecciones de la piel, y para disminuir menstruaciones abundantes. Se asocia generalmente a *oreja de gato* (*Dichondra sericea*). Por otro lado, la infusión de las hojas sirve para tratar ulceraciones bucales. También menciona Sánchez Labrador (1948) que el zumo de los brotes tiernos o la infusión de brotes sirven para tratar enfermedades oftálmicas.

Otros usos

La madera de estos árboles tiene una densidad relativamente alta (700-800 kg/m³) por lo que constituye un excelente combustible, ya sea en forma directa o como carbón (Tortorelli, 1956). También se utiliza en la fabricación de muebles, puertas, pisos de parquet, etc, gracias a su calidad y estabilidad frente a los cambios en la humedad ambiental. Las vainas frescas (frutos) son muy apreciados por el ganado, gracias a su alto contenido de azúcar (35%) y proteínas (10-12%) (Oduol *et al.*, 1986).

En algunas ocasiones también se utilizan las semillas en el preparado de concentrados alimenticios. Respecto a las semillas, su tamaño y peso uniformes habrían sido el patrón original del quilate, la unidad de peso utilizada en joyería (Mandrile, 2003). Los árboles adultos pueden producir hasta 40 kg. de vainas por individuo. Las vainas también constituyen un alimento para el hombre, ya que de ellas se obtiene una harina muy apreciada por las poblaciones que habitan las regiones donde crece *P. alba*. La harina tostada se emplea como sustituto del cacao en bebidas y panadería. Con las legumbres secas molidas hacen una harina conocida como *patay*. La *añapa* es una bebida refrescante preparada a partir del machacado de la algarroba en mortero, y puesta en agua. La *aloja* es una bebida autóctona obtenida por fermentación de las vainas en agua, presentándose como un líquido de color lechoso dulzón. El arrope o miel de algarrobo es un líquido oscuro y espeso que se obtiene al cocinar en agua las vainas, permitiendo así la concentración de azúcares (Mandrile, 2003).

Por otra parte, las flores juegan un papel importante en la industria apícola. El crecimiento rápido de esta especie también la hace útil para el control de la erosión, estabilización de suelos, producción de sombra, y también como ornamental. Asimismo contribuye a la fijación de nitrógeno y material orgánica (Johnson y Mayeux, 1990).

Constitución química

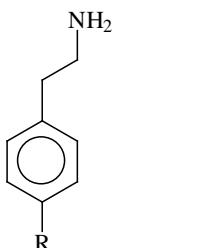
Partes aéreas: Se aislaron a partir de las hojas frescas los alcaloides *β-fenetylamina*, *tiramina*, *triptamina* (Graziano *et al.*, 1971) y *2-β-me-*

til-3-β-hidroxi-6-β-piperidinedodecanol (Astudillo et al., 1999).

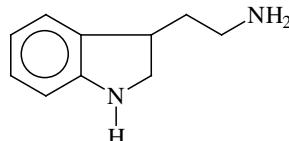
Corteza: taninos hidrolizables, los cuales estarían presentes también en las hojas (Marzocca, 1997).

Frutos: flavonoides, entre los que destacan flavonas (apigenina, apigetrina), flavonoles (queracetina y derivados, miricetina, miricitrina y luteolina). También se hallaron bases indólicas simples (*triptamina*), ácido pipecólico y derivados (Mandrile, 2003).

Semillas: Podemos diferenciar en ellas el germen (25-30%) y luego una masa alargada semitrasparente que ocupa la mayor parte (endospermo). Las paredes celulares del endospermo contienen un heteropolisacárido de reserva energética y absorbente de agua, compuesto por moléculas de galactosa y manosa (galactomananos), de P.M. 310.000 y conocidos comúnmente como “goma de algarroba”. La molécula está constituida por una larga cadena de manosa unidas por enlaces β (1-4) y los residuos de galactosa se unen cada 4 moléculas de manosa, mediante enlaces β (1-6). En síntesis, la goma de algarroba contiene galactomananos (88%), pentosas (3-4%), proteínas (5-6%), celulosa (1-4%) y cenizas (1%). (Astudillo & Schmeda, 2000).



R = H: β-fenetylamina; OH: tiramina
Triptamina



Composición alimentaria

Según información publicada por la FAO (2004), los frutos de *P. alba* presentan entre 25-28% de glucosa, 11-17% de almidón, 7-11% de proteínas, además de hierro, calcio, bajo tenor graso y buena digestibilidad. Aproximadamente el 10% del peso corresponde a la semilla. Esta contiene entre 30-32% de proteína bruta y un 2-7% de aceite, con altos valores en linoleico (42-48%) seguido por oleico (25-27%). Mantiene valores normales de colesterol para el género (5%).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos en *P. alba* son escasos. Algunas investigaciones se concentraron en el aislamiento y determinación de la actividad biológica de sus alcaloides, los cuales a su vez podrían tener

efectos sobre el SNC. Los resultados se presentan a continuación:

Acción sobre el sistema nervioso central: Si bien no existen estudios farmacológicos centrados en la acción de *P. alba* sobre el SNC, es importante destacar los efectos de los alcaloides presentes en la planta sobre el mismo. Por ejemplo, la *β-fenetilamina* es un alcaloide que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, así como también en el cerebro, donde podría actuar como un neuromodulador o neurotransmisor. Si bien se cree que podría tener efectos psicoactivos, la acción de las enzimas monoamino-oxidadas (MAO) no permite que dicho alcaloide llegue al cerebro en concentraciones significativas. Como se sabe, la *β-fenetilamina* es un alcaloide con propiedades simpaticomiméticas, actuando sobre adrenorreceptores, produciendo a nivel del SNC un mayor estado de alerta, aumento en la actividad psicomotora y estimulación a nivel del centro respiratorio (Goodman y Gilman, 1986). La *tiramina*, por su parte, es una sustancia normalmente presente en el organismo, capaz de penetrar la terminación simpática, para así desplazar a la noradrenalina de algunos sitios de fijación y liberarla, generando así una respuesta de tipo adrenérgico. Liberan sola una pequeña parte de adrenalina y una vez agotada, su acción adrenérgica desaparece. Se la encuentra en varios alimentos de uso diario (quesos fermentados, levadura, cerveza, etc), además de algunas plantas (Flórez, 1996).

Finalmente, las *triptaminas* son un grupo de sustancias neuroactivas que se encuentran en algunas plantas y que tienen la capacidad de interactuar con las MAO (monoamino-oxidadas). La más conocida de las triptaminas, desde el punto de vista farmacológico, es la *5-hidroxitriptamina (serotonina)*, la cual se sintetiza (en el organismo humano) a partir del aminoácido triptofano (Flórez, 1996).

Oncología experimental: Algunos compuestos antitumorales actúan mediante la interacción con el material genético de las células cancerosas, estabilizando la estructura del mismo y por ende, deteniendo su replicación. En un estudio para determinar la capacidad de interacción de los alcaloides de *Prosopis spp.* con el ADN, se observó un porcentaje de interacción igual a 27% para la *β-fenetilamina* y de 28% para la *triptamina*. Bajo las mismas condiciones experimentales, la *vinblastina*, utilizada como droga estándar, demostró una inhibición máxima del 100% (Tapia et al., 2000).

Otras acciones de interés: Los taninos de la corteza proporcionan su consabida acción astringente.

La goma de algarrobo a través de la presencia de galactomananos presenta actividad antidiarreica, al igual que sus semillas trituradas. Puede incluso administrarse en casos de celiaquía (Mandrile, 2003). A una concentración de 100 mg/ml, los alcaloides *triptamina* y *2-β-metil-3-β-hidroxi-6-β-piperidine-dodecanol* inhibieron en forma moderada (27–32%) la acción de la enzima β -glucosidasa, una enzima clave en la propagación e infección del virus del HIV (Tapia *et al.*, 2000). Los extractos del fruto mostraron *in vitro* actividad antioxidante moderada en diversos ensayos (Albrecht *et al.*, 2010; 2011).

Toxicología - Efectos adversos

Si bien no existen estudios realizados en cuanto a mutagenicidad, toxicidad y carcinogénesis, la información de empleo tradicional indica que el uso del *algarrobo blanco* no presentaría efectos adversos.

El ganado que se cría en la región chaqueña a menudo ramonea las ramitas tiernas, o consume sus frutos, sin que hasta el momento se hayan detectado casos de intoxicación en los animales (Ragonese y Milano, 1984).

Contraindicaciones

El hecho de la presencia de alcaloides en las partes aéreas, y ante la falta de datos que aseguren su inocuidad durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de esta especie en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Semillas en polvo: 5 g en 200 ml de agua (suspensión). Se administra 3 veces por día.

Magma: se prepara con el polvo de las semillas de algarrobo junto a hidróxido de aluminio.

Referencias

- Albrecht C, Pellarin M, Baronetti J, Rojas M, *et al.* Chemiluminescence determination of antioxidant property of *Zizyphus mistol* and *Prosopis alba* during oxidative stress generated in blood by Hemolytic Uremic Syndrome-producing *Escherichia coli*. Luminescence 2011; 26(6):424-8.
- Albrecht C, Pellarin G, Rojas MJ, Albesa I, Eraso AF. Beneficial effect of *Berberis buxifolia* Lam, *Ziziphus mistol* Griseb and *Prosopis alba* extracts on oxidative stress induced by chloramphenicol. Medicina (B Aires) 2010b; 70: 65-70.
- Astudillo L, Jurgens K, Schmeda-Hirschmann G, Griffith G, *et al.* DNA binding alkaloids from *Prosopis alba*. Planta Med. 1999; 65: 161-162.
- Astudillo L, Schmeda H *et al.* Proximate composition and biological activity of Chilean *Prosopis* species. J Sci. Food Agr. 2000; 80(5): 567-73.
- Burkart A. Las leguminosas argentinas silvestres y cultivadas. Buenos Aires: Acme Agency, 1952.
- Burkart A. A monograph of the Genus *Prosopis* (Leguminosae, Subfam. Mimosoideae). J Arnold Arb. 1976, 57: 219-249.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo III. Buenos Aires: Colección INTA, 1967; 429-430.
- Catalán L, Balzarini M. Improved laboratory germination conditions for several arboreal *Prosopis* species: *Prosopis chilensis*, *Prosopis flexuosa*, *Prosopis nigra*, *Prosopis alba*, *Prosopis caldenia* and *Prosopis affinis*. Seed Science and Technology 1992; 20: 293-298.
- Cordo H, De Loach C. Insect that Attack Mesquite (*Prosopis* spp.) in Argentina and Paraguay. US Department of agriculture. Agricultural Research Service ARS, 1987.
- Di Lullo O. El folklore de Santiago del Estero. Medicina y Alimentación. Santiago del Estero: Publicaciones Oficiales de la Provincia, 1944.
- FAO. Especies Arbóreas y Arbustivas para las Zonas Aridas y Semiaridas de América Latina. <http://www.rlc.fao.org/redes/sisag/arboles/> Red Latinoamericana de Cooperación Técnica en Sistemas Agroforestales, 2004.
- Flórez J. Farmacología Humana. 2 ed. Elsevier, España. Masson, 1996.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales, alimenticias y útiles usadas en Paraguay. Asunción: Servilibro, 1992; 58.
- Goodman A, Gilman L. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Buenos Aires: Interamericana. 1986.
- Graziano N, Ferraro G, Coussio D. Alkaloids of Argentine medicinal plants. II. Isolation of tyramine, beta-phene-thylamine and tryptamine from *Prosopis alba*. Lloydia 1971; 34: 453-454.
- Hyeronimus J. Planta Diaphoricae Florae Argentinae. Bol Acad Ciencias (Córdoba) 1882; 4: 199-598.
- Johnson H, Mayeux M. *Prosopis glandulosa* and the nitrogen balance of rangelands: extent and occurrence of modulation. Oecologia 1990; 84: 176-185.

- Lallemand G. *Ligeros Apuntes de la Flora Puntana*. Buenos Aires: Colección La Agricultura, 1894.
- Langer S, Moro G, Coussio J. Comparison of the effects of an extract of the leaves of *Prosopis alba* and of tyramine on the blood pressure of the pitched rat. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1973; 202: 194-198.
- Mandrile E. Farmoplantas: Algarrobo blanco. Bifase 2003; 16(3): 45-52.
- Marzocca A. Vademecum de malezas medicinales de la Argentina. Exóticas e indígenas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Oduol P, Felker P, McKinley C, Meier C. Variation among selected *Prosopis* families for pod sugar and pod protein contents. For Ecol Manage. 1986; 16: 423-433.
- Pellarín M, Albrecht C, Rojas M, Aguilar J, Konigheim B, Paraje M, Albesa I, Eraso A. Inhibition of cytotoxicity of Shiga toxin of Escherichia coli O157:H7 on vero cells by *Prosopis alba* Griseb (Fabaceae) and *Ziziphus mistol* Griseb (Rhamnaceae) extracts. J Food Prot. 2013; 76(10):1733-9.
- Pochetino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina. Estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos, Provincia de Salta, Argentina. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la flora argentina. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Buenos Aires: ACME, 1984.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: EDIUNC, Universidad Nacional de Cuyo, 2001.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay natural" (1771-1776). Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán: Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Saravia C, Del Castillo E. Manejo silvopastoril en el Chaco noroccidental de Argentina. I: Resultados Preliminares de Regeneración Forestal en Suelos de la Unidad Piquete Cabado. En: IV Reunión de Intercambio Tecnológico de Zonas Áridas y Semíáridas. SECyT, Argentina. Tomo II: 1985; 543-556.
- Saravia C, Del Castillo E. Regeneración de cepas en especies arbóreas del Chaco Occidental Argentino. En: V Reunión de Intercambio Tecnológico de Zonas Aridas y Semíáridas. SECyT, Argentina. Tomo II: 1986; 382-405.
- Scarpa G. Medicinal plants used by the Criollos of Northwestern Argentine Chaco. J Ethnopharmacol. 2004; 91:115-135.
- Simpson B. Mesquite. Its Biology in Two Desert Schrub Ecosystem. Dowden: Hutchinson & Ross, 1977.
- Soukup J. Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Tapia A, Egly Feresin G, Bustos D, Astudillo L, et al. Biologically active alkaloids and a free radical scavenger from *Prosopis* species. J Ethnopharmacol. 2000; 71: 241-246.
- Tortorelli L. Maderas y bosques argentinos. Buenos Aires: Acine Agency Press, 1956; 646.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Amaranto

Nombre Científico: *Amaranthus caudatus* L.

Familia: Amaranthaceae.

Nombres populares:

Español: *amaranto, bledo rojo, alfalfa de los pobres, sangorache, ataco* (Ecuador), *jataco, ataco* (Guatemala), *quinuicha, kiwicha y achita* (Perú). Portugués: *amaranto*.

Inglés: *amaranth, prince's feather*.

Otros: *amarante* (Francés), *amaranto* (Italiano).

Sinonimias: *Amaranthus cruentus* L., *A. edulis* Speg., *A. leucospermus* S. Watson., *A. sanguineus* L.



Resumen

El amaranto, nombre común utilizado para denominar a varias especies del género *Amaranthus* (Amarantaceae), es una planta que se distribuye por México, Centroamérica y los países andinos. Las semillas se han constituido durante siglos en una fuente nutritiva muy importante para los pueblos del continente, y su cultivo se remonta a las culturas prehispánicas en algunos países como México y Perú. Además de su aporte alimenticio, que se debe fundamentalmente al aporte de hierro y a su alto contenido proteíco, en la actualidad han cobrado importancia las lectinas como marcadores de procesos premalignos y malignos de colon. Desde el punto de vista medicinal, destacan las propiedades hipocolesterolémicas y antibacterianas observadas en algunos estudios farmacológicos.

Summary

Amaranth is the common name used for several species belonging to the genus *Amaranthus* (Amaranthaceae), a shrub that grows throughout several regions of Mexico, Central America, and the Andean countries of South America. The seeds of amaranth have been considered edible for several centuries throughout the region, and the plant has been treated as a crop amongst the most important pre-Hispanic cultures in some countries such as Mexico and Peru, mostly due to their high content of protein and iron. Lately, the medicinal importance of this species has also increased due to the fact that the lectins present in the plant have shown to be important markers of malignant colon processes. It is also important to mention that some studies have shown cholesterol-lowering and antibacterial properties in the plant.

Descripción botánica

Es una planta anual que puede alcanzar los dos metros de altura, provista de tallos glabros o densamente pubescentes en la parte terminal; hojas verde pálidas de 6-20 cm de longitud y 2-8 cm de ancho, lanceoladas a ovales, con pequeñas manchas de color rojizo. Las flores son de color anaranjado, rosado o púrpura, y caracterizan por agruparse en inflorescencias terminales alargadas que pueden alcanzar 50-100 cm de longitud. Brácteas ovadas, con 5 sépalos ovados a oblongos en las flores estaminadas, y de forma elíptica a aguda en las flores postiladas (Gupta, 1995).

Distribución geográfica - Ecología

Unas 60 especies conforman este género originario de las áreas tropicales. Crece silvestre o cultivada en América, África y Asia. Si bien en el Jardín Botánico de Missouri se consideran los nombres científicos *A. caudatus* y *A. cruentus* como sinonimias de la misma especie, Repo-Carrasco (1998) indica que *A. caudatus* o *kiwicha* tiene su origen en los Andes de América del Sur, creciendo en zonas de Bolivia, Perú, Ecuador y Argentina. *A. cruentus* y *A. hypochondriacus*, en cambio, serían originarias de México y América Central. Otras especies distintas serían *A. edulis*, *A. reflexus*, *A. tricolor* y *A. gangeticus*, todas ellas cultivadas en América del Norte.

Agrotecnología del cultivo

El cultivo se realiza en primavera y a partir de la semilla, inicialmente en almácigo de arena esterilizada, en un sitio sombreado o en un vivero, procurando mantener la humedad más o menos constante. Se recomienda utilizar una solución nutritiva para hidroponía. El transplante se realiza cuando los individuos poseen 4 hojas (10 días). En el campo, los surcos deben tener una distancia entre sí de 70 cm., mientras que la separación óptima entre plantas es de 15 cm. Deben mantenerse los surcos bien húmedos. El ciclo del cultivo ronda los 150-180 días.

Según Repo-Carrasco (1998) la mayoría de las especies de *amaranto* pueden crecer bien en suelos alcalinos, ácidos, con alto contenido de sal y aluminio. También tienen gran capacidad de adaptarse a diferentes altitudes, desde el nivel del mar hasta los 3500 m.s.n.m. Algunos genotipos resisten relativamente bien las temperaturas bajas. En cuanto a humedad para su desarrollo, las especies de *amaranto* requieren un nivel menor que, por ejemplo, el maíz. En el Perú se mencionan a la *Phytophthora spp.* y *rhizoctonia spp.* como los principales agentes que pueden afectar a este cultivo. Estos provienen del agua de riego, y producen la enfermedad radicular conocida con el nombre popular de "chupadera".

Parte utilizada

Las semillas y hojas.

Adulterantes

Las adulteraciones se dan por utilización equívoca de distintas especies del mismo género.

Historia

Su nombre deriva del griego *amaranton*, que significa "la que no se marchita", lo cual hace referencia a sus flores que permanecen indemnes con la muerte de la planta. En Grecia el *amaranto* fue dedicado a Atemis de Éfeso, atribuyéndole propiedades curativas especiales.

En México, los aztecas reconocieron sus propiedades alimenticias, junto a la *quinoa* (*Chenopodium spp.*), siendo una de las principales fuentes nutricias en aquellos tiempos. Moctezuma, en época de la conquista española, hacía pagar a sus súbditos los impuestos con sacos de maíz y *amaranto*. El *amaranto* formaba parte de los rituales mágico-religiosos que solían practicar los aztecas, de ahí que su cultivo fuera prohibido por los españoles tras la conquista, al creer que la planta constituía por sí misma una herejía. No obstante, ello constituyó una ventaja para los europeos ya que de esta manera impusieron como grano al trigo que era exclusivo de la corona española. El color rojizo de sus flores hizo

pensar que podía tener un efecto resolutivo de las hemorragias (Hunziker, 1943)

En el Perú, según los cronistas españoles el consumo de la *kiwicha* se hallaba ampliamente extendido en la población local al momento de la llegada de los europeos. Esta especie no está entre las primeras plantas domesticadas en los Andes. Su máxima utilización y expansión se alcanzó en el último milenio antes de la conquista. El mismo autor presenta la hipótesis de que la *kiwicha* era una maleza de los maizales y que, dadas sus características utilizables, fue aceptada y cultivada como un cultivo secundario. Existen evidencias que indican que la *kiwicha* era cultivada por culturas pre-incas. Los españoles llevaron la planta a Europa, donde su empleo fue y sigue siendo ornamental (Repo-Carrasco, 1998)

Usos etnomedicinales

Si bien la principal utilización del *amaranto* está relacionada con su uso alimenticio en México, Centro América y los países andinos, existen algunas referencias de su utilización como medicinal. Por ejemplo, en Ecuador se emplea la infusión de sus hojas y/o inflorescencias como antidiarreico, antihelmíntico y emenagogo. También en forma de buches o gárgaras como antiinflamatorio de las encías y la garganta (Gupta, 1995). En forma de gargarismos se indica en amigdalitis y sangrado de encías. En las Islas Canarias se emplea la infusión de las partes aéreas como antiséptico bronquial y diurético (Gupta, 1995). En Malasia se emplea *A. spinosus* como diurético, antifebril y como antídoto contra picaduras de serpiente (Goh *et al.*, 1995). También en hipertensión arterial combinándolo con *Centella asiatica*, *Acorus calamus* y *Elephantopus scaber*. En India se utiliza la infusión de *A. virides* en forma de compresas como antiinflamatorio (Kumar y Saluja, 1994).

Otros usos

La mayoría de las especies de *amaranto* se consumen como hortalizas y hierbas para guisar. En el caso del cultivo de *A. caudatus* y *A. hypochondriacus* revisten importancia por el aprovechamiento de sus granos con elevados niveles de proteínas. Según Repo-Carrasco (1998) los usos más populares fueron y siguen siendo la harina y el grano expandido ("pop"). En el Perú la forma más popular de preparar la *kiwicha* es el "popeado". El proceso es simple: después de limpiar y clasificar los granos se tuestan rápidamente en un recipiente caliente (160º C). Los granos empiezan a saltar y revientan aumentando su volumen. A nivel industrial, la *kiwicha* "pop" se procesa en hornos rotatorios durante 15-20 segundos a unos 200º C.

En México se preparan las tradicionales "alegrías" a partir del grano expandido mezclándolo con miel

caliente de caña o de abeja. Se le da la forma de bolitas o rectángulos y se deja enfriar. También se hicieron pruebas de panificación con harina de amaranto y trigo, siendo la combinación 20% de amaranto y 80% de trigo la mejor. La harina se utiliza, además, en la fabricación de galletas, dulces, mazapanes, etc., mientras que los granos pueden ser convertidos en hojuelas.

Constitución química

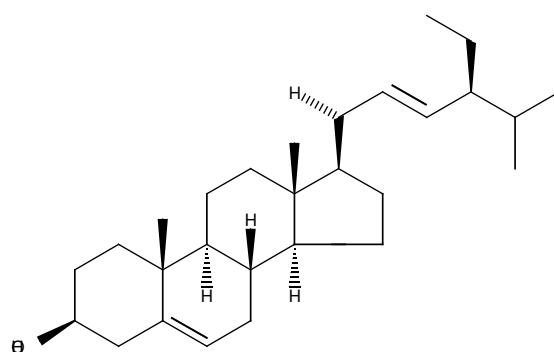
Las hojas y semillas serían ricas en *taninos*, *saponinas triterpélicas* (0.09%-0.10%) y *proteínas* compuestas de aminoácidos esenciales. La harina de las semillas demostró un contenido proteico del 13% en promedio (Yañez *et al.*, 1994). También se menciona la presencia de *mucílago*, *linfoaglutinina*, *amarantina*, *isoamarantina*, *betacianina*, *L-DOPA*, *caroteno*, *escualenos*, *espinasterol*, *estigmasterol*, *ácido elaeosteárico*, β -*sitosterol* (Gupta, 1995; He *et al.*, 2002; Ruiz *et al.*, 1997; 2001), así como minerales: *calcio*, *fósforo*, *magnesio* y *potasio*. En las hojas se ha identificado un inhibidor de *tripsina* (Levleva *et al.*, 2000). El contenido en *amilosa* en las semillas fue de 27.34% (Pérez y Emaldi, 1998), el de fibra cruda 3,7% en la harina integral y 2,4% en la harina refinada, y el de vitamina C de 69 mg/100

g (Prakash *et al.*, 1995). El tenor de aceite de la semilla es del 7.7%, conteniendo los siguientes ácidos grasos: *ácido palmitíco* (19%), *oleico* (34%), *linoleico* (33%), *esteárico* (3,4%) y *docoesaenoico* (9%). (Pedersen *et al.*, 1990). Las semillas también contienen *escualeno* en niveles que van de 2.2% a 7.5% (Conforti *et al.*, 2005).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Las semillas de *amaranto* se han constituido durante siglos en una fuente nutritiva muy importante para los pueblos de Sudamérica (Escudero *et al.*, 1999). Además de su aporte alimenticio, en la actualidad han cobrado importancia las lectinas como marcadores de procesos premalignos y malignos de colon.

Aspectos nutricionales: La principal virtud del *amaranto* está presente principalmente en su semilla y en menor medida en sus hojas, con un contenido en proteínas muy importante desde el punto de vista nutricional. Sabemos que la mayoría de los cereales son deficientes en aminoácidos esenciales tales como lisina, metionina o cisteína. En cambio, el *amaranto* contiene elevadas proporciones de los mismos (salvo leucina en donde es relativamente pobre), lo cual le permite incluso superar el contenido alimentario de la leche y de otros cereales (Eliasson, 1977). También posee una buena concentración de *escualenos*, lo cual lo posiciona como una fuente alternativa a los animales marinos en la búsqueda de dichos componentes (He *et al.*, 2002). En cuanto al contenido de fibra dietaria, las semillas oscuras poseen casi el doble de las claras (cerca del 8%), con una importante cantidad de *lignina* (Morales *et al.*, 1988; Pedersen *et al.*, 1990). Su fibra, comparada con la del trigo y otros cereales es muy fina y suave. No es necesario separarla de la harina; es más, juntas constituyen una gran fuente de energía. Tapia-Blácido *et al.* (2007; 2010) realizaron estudios sobre el potencial de *A. caudatus* en la elaboración de harinas y almidón, y sobre las propiedades fisi-



estigmasterol

Alimento	Prot %	Lisina %	H. C g	Ca mg	Fe mg	P mg
Amaranto	12-16	85	63	162	10	455
Maíz	9	25	74	20	4,8	256
Trigo sarraceno	12	58	72	33	2,8	282
Trigo	10	35	71	41	3,3	372
Arroz	7	27	77	32	1,6	360
Leche	3,5	49	5	118	0,1	93

Tabla I: Composición de algunos alimentos (Fuente: USDA & Natural Research Council)

co-químicas de sus componentes. En la Tabla I se presentan los valores nutricionales del amaranto en comparación con algunos alimentos más comunes. El estudio nutricional de las semillas secas demostró un alto contenido proteico (12-16%), medido a través de un puntaje que toma como cifra máxima 100, de acuerdo al estándar establecido por la F.A.O (Food and Agriculture Organization) y la O.M.S (Organización Mundial de la Salud), arrojando el resultado comparativo presentado en la Tabla II:

Alimento	Standard FAO/OMS
Amaranto	75
Leche vaca	72
Soja	68
Trigo	60
Maíz	44

Tabla II: Contenido proteico relativo del *amaranto*

Actualmente el amaranto se está convirtiendo en un problema para cultivos como el de la soja, debido a que esta especie (nos referimos a *A. caudatus*) es altamente resistente a herbicidas como el glifosato; sin embargo, este amaranto tiene más proteínas y vitaminas que la soja, siendo de esta manera, un mejor alimento. Estas resistencias podrían provenir del cruce de genes entre esta planta y la soja modificada genéticamente. Los intereses de grandes compañías en el cultivo de soja transgénica están convirtiendo un alimento muy rico en una mala hierba a ojos de la industria alimenticia. En Argentina existe un marcado interés por introducir su cultivo, mejorarlo e incorporarlo a las industrias harineras, de acuerdo a las nuevas recomendaciones nutricionales emanadas de los organismos internacionales, y teniendo en cuenta la apropiada proporción de aminoácidos fisiológicamente activos que participan de su composición química (Alonso, 2004). En cuanto a otros componentes del aceite de las semillas, se pudo constatar en ejemplares sudamericanos (Ecuador) un mayor contenido en *tocoferol* respecto a ejemplares europeos (Italia), siendo similar la concentración de *ácidos grasos* y *esteroles* (Bruni *et al.*, 2001).

Acción hipocolesterolémica: Estudios realizados en ratas con la harina de este pseudocereal demostraron un efecto benéfico sobre el metabolismo lipídico de los animales, observándose disminución de los valores plasmáticos de VDL-colesterol e incremento del HDL-colesterol, sin afectar mayormente el valor del colesterol total. En tejido hepático se halló disminución de lípidos totales, colesterol total y

triglicéridos. La presencia de escualenos (afectan la biosíntesis de colesterol), saponinas (incrementan la excreción biliar en rodiles) y fibra dietaria (reducen la absorción de grasas a nivel intestinal) podrían explicar el mecanismo de acción hipopolipemiante (Escudero *et al.*, 2000).

La administración del grano crudo de *amaranto* (10-20% de la dieta) o del aceite crudo obtenido del grano (5%) a hámsteres alimentados con una dieta hipergrasa a lo largo de 4 semanas, demostró una reducción en los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-colesterol (15% y 22% respectivamente), con incremento de la fracción HDL-colesterol. Tanto el grano como el aceite disminuyeron el tenor plasmático de VLDL-colesterol en un 21% y 50% respectivamente. A nivel hepático el aceite demostró un descenso de ésteres de colesterol, lo cual disminuye la posibilidad de generar VLDL-colesterol, y a nivel intestinal se observó una disminución en la absorción del colesterol de la dieta (Berger *et al.*, 2003). Un estudio posterior demostró que el extracto hidroalcohólico posee actividad anti-hipercolesterolémica y anti-aterogénica en conejos alimentados con una dieta de alto contenido graso, gracias a una reducción significativa en los niveles de colesterol total, LDL-colesterol, y MDA, y un incremento en los niveles de apolipoproteína A y HDL colesterol (Kabiri *et al.*, 2011).

Acción antibacteriana: Las partes aéreas presentan actividad antimicótica contra *Neurospora crassa* (Kubas, 1972). Estudios de espectrometría de masa evidenciaron tres puentes disulfuro en péptidos (Ac-AMP1 y Ac-AMP2) en las semillas con propiedades antibacterianas (sobre bacterias Gram positivas) y antifúngicas (en especial hongos fitopatógenos) en cultivos de tabaco transgénico (Broekaert *et al.*, 1992; De Bolle *et al.*, 1996; El Bouyoussi *et al.*, 1997).

Otras acciones de interés: Se observó actividad antihemaglutinina y actividad inhibidora de la síntesis de proteínas (Arora *et al.*, 1987; Uhlenbruck y Herrmann, 1972). Los *taninos* de sus hojas le confieren la actividad astringente conferida por el uso popular, sobretodo en casos de diarreas. Por su parte la *amarantina* (lectina de *A. caudatus*) se emplea como colorante en la industria alimenticia en el Perú (Lock de Ugaz, 1994). Este último compuesto también actúa como un marcador de proliferación celular maligna en células de colon humano, al unirse a antígenos de superficie (TF-antigen) y promover la proliferación celular de manera dosis dependiente (Atillasoy *et al.*, 1999; Transue *et al.*, 1997; Yu *et al.*, 2001). Un estudio sobre la actividad

antioxidante *in vitro* de extractos de semillas de dos variedades de *A. caudatus* mostró valores de IC₅₀ entre 0.50 y 0.62 mg/ml, mientras que la capacidad de los mismos de inhibir la acción de la enzima *alfa-amilasa*, involucrada en la diabetes, estuvo entre 28% y 50% (Conforti *et al.*, 2005). Por otro lado, Ashok Kumar *et al.* (2011) demostraron que el extracto metanólico de la planta entera, suministrado en dosis de 200 y 400 mg/kg, posee actividad hepatoprotectora en ratas Wistar previamente tratadas con paracetamol. En ese sentido cabe mencionar que el extracto metanólico posee un 48% de polifenoles, los cuales tendrían particular ingerencia en la actividad hepatoprotectora, así como también en la actividad antioxidante frente al radical DPPH demostrada por Ashok Kumar *et al.* (2011). Estos autores a su vez demostraron que el extracto metanólico de *A. caudatus* posee efecto inhibidor sobre la enzima alfa-amilasa (presente en saliva, intestino y páncreas). Este hecho es importante en diabetes ya que la enzima trabaja en la ruptura de los enlaces α-1-4-glicosídicos, reduciendo así la concentración de glucosa en sangre.

Algunos estudios efectuados con el extracto acuoso de las hojas permitieron comprobar que el mismo resulta útil en la producción de inoculantes, pudiendo así reemplazar a extractos de levadura en los medios de cultivo utilizados en el desarrollo de microorganismos del género *Rhizobium* y *Bradyrhizobium* (Ronchi *et al.*, 2002). Finalmente, el extracto etanólico de las semillas demostró *in vitro* propiedades antioxidantes debido a la presencia de compuestos fenólicos en un tenor cercano a 40 mg/100 g (Krimczak *et al.*, 2002).

No se han reportado hasta la fecha en humanos. Respecto a la variedad *A. spinosus* se han registrado muertes de bovinos por nefrotoxicidad (Ricardo, 1993). Estudios llevados a cabo en hámsters con la fracción hidrofóbica obtenida de las semillas por extracción con cloruro de metileno, no demostró ser tóxica. La fracción saponínica cruda, conteniendo alrededor de 70% de saponinas puras, mostró alguna toxicidad. La DL fue calculada en 1100 mg/kg. Este estudio garantiza que el consumo de semillas o subproductos de las mismas, no entraña riesgo de salud en los consumidores (Oleszek *et al.*, 1999).

Toxicología - Efectos adversos

No se han reportado hasta la fecha en humanos. Respecto a la variedad *A. spinosus* se han registrado muertes de bovinos por nefrotoxicidad (Ricardo, 1993). Estudios llevados a cabo en hámsters con la fracción hidrofóbica obtenida de las semillas por extracción con cloruro de metileno, no demostró ser tóxica. La fracción saponínica cruda, conteniendo alrededor de 70% de saponinas puras, mostró alguna toxicidad. La DL fue calculada en 1100 mg/kg. Este estudio garantiza que el consumo de semillas o subproductos de las mismas, no entraña riesgo de salud en los consumidores (Oleszek *et al.*, 1999).

Contraindicaciones

No se han reportado.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: De las hojas al 5%. Como astringente se suministran 3 tazas diarias vía oral.

Uso Externo: Se emplea la decocción de las hojas en una proporción de 150-200 g/l.

Extracto Fluido: 1-3 g/día.

Referencias

- Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Ashok Kumar BS, Lakshman K, Arun Kumar PA, Viswantha GL, *et al.* Hepatoprotective activity of methanol extract of *Amaranthus caudatus* Linn. against paracetamol-induced hepatic injury in rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011; 9: 194-200.
- Atillasoy E, Kapetanakis A, Itzkowitz S, Holt P. Amaranthin lectin binding in the rat colon: response to dietary manipulation. *Mt Sinai J Med.* 1998; 65: 146-153.
- Arora J, Sandhu S, Kamboj S, Chopra S. Occurrence and characterization of lymphotoagglutinins in Indian Plants. *Vox Sang.* 1987; 52: 134-137.
- Berger A, Gremaud G, Baumgartner M, Rein D, *et al.* Cholesterol-lowering properties of amaranth grain and oil in hamsters. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 39-47.
- Broekaert W, Marien W, Terras F, De Bolle M, Proost P. Antimicrobial peptides from *A. caudatus* seeds with sequence homology to the cysteine/glycine-rich domain of chitin-binding proteins. *Biochimistr.* 1992; 31: 4308-4314.
- Bruni R, Medici A, Guerrini A, Scalia S, *et al.* Wild *Amaranthus caudatus* seed oil, a nutraceutical resource from Ecuadorian flora. *J Agric Food Chem.* 1992; 49: 5455-5460.
- Conforti F, Statti G, Loizzo MR, Sacchetti G, *et al.* In vitro antioxidant effect and inhibition of alpha-amylase of two varieties of *Amaranthus caudatus* seeds. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: 1098-102.
- De Bolle M, Osborn R, Goderis I, Noe L, *et al.* Antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* and *Amaranthus caudatus*. *Plant Mol Biol.* 1996; 31: 993-1008.
- El Bouyoussi M, Laus G, Verheyden P, Wyns L, *et al.* Location of the three disulfide bonds in an antimicrobial peptide from *Amaranthus caudatus* using mass spectrometry. *J Pept Res.* 1997; 49: 336-340.
- Eliasson J. Food value of Amaranth greens and grains. En: Proceedings of the First Amaranth Seminar. Emmaus.

- Rodale Press, 1977; 34.
- Escudero N, Albaracín G, Fernández S, De Arellano L, Mucciarelli S. Nutrient and antinutrient composition of *Amaranthus muricatus*. Plant Foods Hum Nutr. 1999; 54: 327-336.
 - Goh S, Chuah C, Mok J, Soepadmo E. Malaysian Medicinal Plants for the treatment of cardiovascular diseases. Kuala Lumpur: Pelanduk Pub, 1995.
 - Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
 - He H, Cai Y, Sun M, Corke H. Extraction and purification of squalene from Amaranthus grain. J Agric Food Chem. 2002; 50: 368-372.
 - Hunziquer A. Las especies alimenticias de *Amaranthus* y *Chenopodium* cultivadas por los indios de América. Rev. Arg. Agronomía 1943; 10: 297-354.
 - Ievleva E, Rudenskaia I, Zimacheva A, Mosolov V. Trypsin inhibitor from *Amaranthus cruentus* leaves. Prikl Biokhim Mikrobiol. 2000; 36: 541-544.
 - Kabiri N, Asgary S, Setorki M. Lipid lowering by hydroalcoholic extracts of *Amaranthus caudatus* L. induces regression of rabbits atherosclerotic lesions. Lipids Health Dis. 2011; 28:10:89.
 - Klimczak I, Malecka M, Pacholek B. Antioxidant activity of ethanolic extracts of amaranth seeds. Nahrung 2002; 46: 184-186.
 - Kubas J. Investigations on known or potential antitumor plants by means of microbiological tests. Part III. Biological activity of some cultivated plant species in *Neurospora crassa* test. Acta Biologic Cracovia Serv Bot. 1972; 15: 87-100.
 - Kumar H, Saluja A. Traditional treatment through herbs in Kutch district, Gujarat State, India. Fitoterapia 1994; 65: 427-429.
 - Kumar A, Lakshman K, Jayaveera K, Sheshadri Shekar D, et al. In Vitro α -Amylase Inhibition and Antioxidant Activities of Methanolic Extract of *Amaranthus caudatus* Linn. Oman Med J. 2011; 26(3):166-70.
 - Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial. 1994.
 - Morales E, Lembcke J, Graham G. Nutritional value for young children of grain amaranth and maizeamaranth mixtures: effect of processing. J Nutr. 1988; 118: 78-85.
 - Pedersen B, Knudsen K, Eggum B. The nutritive value of amaranth grain (*Amaranthus caudatus*). III. Energy and fiber of raw and processed grain. Plant Foods Hum Nutr. 1990; 40: 61-71.
 - Nascimento A, Mota C, Coelho I, Gueifão S, Santos M, Matos AS, Giménez A, Lobo M, Samman N, Castanheira I. Characterisation of nutrient profile of quinoa (*Chenopodium quinoa*), amaranth (*Amaranthus caudatus*), and purple corn (*Zea mays* L.) consumed in the North of Argentina: Proximates, minerals and trace elements. Food Chem. 2014; 148:420-6.
 - Repo-Carrasco R. Introducción a la Ciencia y Tecnología de cereales y de granos andinos. Lima: Agraria, 1998.
 - Ricardo A. Intoxicação espontânea por *Amaranthus spinosus* em bovinos. Pesquisa Veterinária Brasileira 1993; 13: 25-34.
 - Ruiz R de L, Fusco M, Sosa A, Petenatti E, Ruiz Sohar O. Aislación de geninas antraquinónicas en *Amaranthus muricatus* (Moquin) Gillies ex Hicken. Universidad Nacional de San Luis. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 1997. Abstract P-147.
 - Ruiz R de L, Fusco M, Sosa A, Ruiz Sohar O. Isolation of soluble compounds in light petroleum contained in *Amaranthus muricatus*. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-73. Abril 8-11 2001.
 - Tapia-Blácido D, Mauri AN, Menegalli FC, Sobral PJ, Añón MC. Contribution of the starch, protein, and lipid fractions to the physical, thermal, and structural properties of amaranth (*Amaranthus caudatus*) flour films. J Food Sci. 2007; 72: 293-300.
 - Tapia-Blácido DR, Sobral PJ, Menegalli FC. Potential of *Amaranthus cruentus* BRS Alegria in the production of flour, starch and protein concentrate: chemical, thermal and rheological characterization. J Sci Food Agric. 2010; 90: 1185-93.
 - Transue T, Smith A, Mo H, Goldstein I, Saper M. Structure of benzyl T-antigen disaccharide bound to *Amaranthus caudatus* agglutinin. Nat Struct Biol. 1997; 4: 779-783.
 - Uhlenbrück G, Herrmann W. Agglutination of normal, coated and enzyme treated human spermatozoa with heterophile agglutinins. Vox Sang. 1972; 23: 444.
 - Yu L, Milton J, Fernig D, Rhodes J. Opposite effects on human colon cancer cell proliferation of two dietary Thomsen-Friedenreich antigen-binding lectins. J Cell Physiol. 2001; 186: 282-287.

Ambay

Nombre Científico: *Cecropia pachystachya* Trécul.

Familia: Cecropiaceae.

Nombres populares:

Español: *ambay, ambaí, amba-í, amba-hu, ambaiba, ambay guazu, palo de lija*.

Portugués: *embaúba, umbaúba, embaúva, ambaíba, árvore-dapreguiça*.

Sinonimias: *Cecropia adenopus* Martius ex Miquel; *C. lyratiloba* Miq.; *Coilotapalus peltata* Britton, *Ambaiba adenopus* (Martius ex Miquel) Kuntze; *A. pachystathya* (Trécul) Kuntze;



Resumen

Cecropia pachystachya (Cecropiaceae) es un árbol de mediano tamaño que crece en las inmediaciones de los ríos, arroyos y lagunas en el noreste argentino, más específicamente en las provincias de Misiones, Formosa, Chaco y norte de Corrientes, así como también en el sur de Brasil y Paraguay. Conocido por el nombre común de ambay, las hojas son utilizadas en el tratamiento de afecciones respiratorias incluyendo el asma, la bronquitis, y la tos, además de ser considerado un agente cardiotónico. Si bien los estudios farmacológicos realizados en el ambay son un tanto limitados, algunas investigaciones preliminares indican que los extractos de las hojas podrían tener efectos broncodilatadores, cardiotónicos, sedantes, e hipoglucemiantes. También existen estudios *in vitro* que demuestran los efectos antioxidantes y antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus*. Se aislaron dos componentes químicos de la corteza, el ácido tánico y un alcaloide, la cecropina. Por su parte, en las hojas se identificaron la ambaina, ambainina, cecropina y cecropinin, y el ácido araquidónico, entre otros. Sin embargo aún no se determinó el rol de cada uno de estos compuestos en los efectos farmacológicos de la planta. No existen investigaciones que sugieran efectos tóxicos o mutagénicos, mientras que un estudio de toxicidad aguda demuestra que el uso del ambay en su forma tradicional no genera efectos adversos. Recientemente se incorporó el ambay en Atención Primaria de la Salud en la provincia de Misiones (Argentina).

Summary

Cecropia pachystachya (Cecropiaceae) is a medium sized treelet that grows mainly in the proximity of creeks and rivers in the North-Eastern region of Argentina, more specifically in the provinces of Misiones, Formosa, Chaco and Northern Corrientes, in Southern Brazil and in Paraguay. Also known by the vernacular name of ambay, the leaves are mostly used in popular medicine for the treatment of respiratory diseases such as asthma, bronchitis, and cough, while the cardiotonic properties of the species are also widely accepted. Although biological studies focusing on the effects of ambay on the respiratory system are rather limited, some pharmacological investigations have shown that the extract could be effective as a bronchodilator, cardiotonic, hypoglycaemic and sedative. Furthermore, *in vitro* studies have shown antioxidant and antimicrobial activity towards *Staphylococcus aureus*. Two compounds have been isolated from the bark, namely tannic acid and the alkaloid cecropin. The leaves have also yielded ambain, ambainin, cecropin and cecropinin, and arachidonic acids, amongst others. However, it remains to be determined which of these compounds play an active role in the pharmacological activities described. There is no relevant information suggesting toxicity or mutagenicity in this plant, and acute toxicity of the extracts has been ruled out by *in vivo* studies. Recently, ambay has been introduced in the Primary Health Care system in the province of Misiones (Argentina).

Descripción botánica

Se trata de un árbol dioico, caracterizado por presentar una altura cercana a los 10-20 metros, corteza provista de látex, ramas nudosas y fistulosas, ahuecadas; grandes hojas palmatisectas, largamente pecioladas, divididas en varios lóbulos, color verde oscura en la cara superior y grisáceo-blanquecina (levemente pilosas) en el envés. Presenta flores pequeñas, dioicas, dispuestas en grandes receptáculos carnosos y digitados y frutos pequeños, rojizos, en forma de aquenios comestibles (Ragonese y Milano, 1984).

Distribución geográfica - Ecología

Aunque se considera una especie típica de América tropical, su presencia es característica de las selvas marginales en el noreste de Argentina, más específicamente en las provincias de Misiones, Formosa, Chaco y norte de Corrientes. Las especies del género *Cecropia* son macrotérmicas, por lo que sólo de vez en cuando se las encuentra por encima de los 1800 msnm. Crecen en simbiosis con hormigas del género *Azteca*, que por lo general se localizan en las partes internas del tronco y ramas. Son árboles pioneros, y crecen en las riberas fluviales, formando pequeños bosques homogéneos probablemente debido a su asociación con estas hormigas "alelopáticas". También se los encuentra dispersos en el interior de la selva.

Agrotecnología del cultivo

Esta especie es generalmente aprovechada a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres, pero también se la halla cultivada. Requiere suelos profundos, muy fértiles, con precipitaciones abundantes y clima tropical o subtropical. Se la puede reproducir a partir de semillas y de esquejes. Florece en primavera, siendo esta también la época de recolección (Herbotecnia.com, 2004).

Parte utilizada

La droga está constituida por las hojas y brotes secos. En menor medida la corteza. A las hojas se les quitan los pecíolos y las nervaduras. Un estudio farmacognóstico reciente realizado en Brasil determinó para la droga vegetal una pérdida por secado del 69,07% y pérdida por desecación del 11,86%, cenizas totales 8,56% y cenizas insolubles en ácido 4,16% (Matos et al., 2004).

Adulterantes

Un estudio detallado de las características morfoanatómicas del *ambay* realizado por Petenatti et al. (1999) menciona a tres especies como las más comunes entre los adulterantes de esta planta:

Tetrapanax papyrifer (Araliaceae), *Solanum granulos-leprosum* (Solanaceae), y *Verbascum thapsus* (Scrophulariaceae).

Historia

El *ambay* fue ampliamente utilizado por los indígenas sudamericanos, en especial como broncodilatador, antiinflamatorio y antiséptico, existiendo referencias de su empleo a partir de 1535. Los Payé lo daban a beber en forma de tisanas y también en polvo, a los enfermos de asma. Las hojas frescas eran aplicadas sobre heridas y quemaduras, mientras que el látex del tronco se empleaba como cárstico para reducir verrugas.

Usos etnomedicinales

Las hojas de *C. pachystachya* poseen una larga tradición de uso medicinal en el tratamiento de afecciones respiratorias, en general en la región guaranítica (argentino-paraguayo-brasileña), y en particular en el noreste de Argentina (Formosa, Chaco, Misiones y Corrientes). Quizás la referencia escrita más antigua sea la de Domínguez y Soto (1925) en la que se indica que la corteza y especialmente las hojas constituyen uno de los jarabes simples más difundidos en la medicina popular rioplatense como báquico y expectorante y sobre todo como antiasmático, utilizaciones éstas que coinciden totalmente con las de otras especies del género distribuidas en el resto del Continente. De hecho, la hoja de *ambay* es uno de los remedios populares más difundidos contra el asma, sobre todo el asma de origen cardíaco, en todo el nordeste argentino.

Ratera y Ratera (1980) indican que el *ambay* es un buen expectorante. Las hojas refuerzan y favorecen la acción de la *digitalina*, constituyendo, pues, un remedio tónico cardíaco. Por lo común se emplean las hojas, que se expenden en farmacias, herboristerías y dietéticas, y que se usan en cocimiento, pudiendo endulzarse con miel. Martínez Crovetto (1981) también menciona su uso en el NO de la provincia de Corrientes contra la tos y el catarrro.

En el sur de Brasil las hojas y frutos son utilizados en el tratamiento de la diabetes, siendo útiles también contra la tos, hipertensión arterial y bronquitis (Cruz et al., 2013). Aumenta la energía del músculo cardíaco sin incrementar la frecuencia, por lo que a veces se comparan sus propiedades a las de la *Digitalis spp (dedalera)*. También se considera al jugo de la raíz como un poderoso diurético (Matos et al., 2004).

Según González Torres (1992) en el Paraguay la infusión de las hojas de *ambay* se usa contra la tos, en afecciones catarrales, en el asma y como tónico cardíaco. Como expectorante se suele combinar con

jaguarundí, sauco, flores de mamón macho, culantrillo arroyo, flores de borraja, etc. A veces endulzado con miel de abejas. También utilizada como alcoholaturo, extracto fluído, tintura, y decocción, mientras que el jugo de los botones carnosos se usa en aplicaciones locales contra la erisipela, y diluido en el tratamiento de conjuntivitis. Se emplea también en el tratamiento del asma, en cuya dolencia se lo tiene como específico.

Otros usos

Además de su reputación como planta medicinal, el *ambay* también constituye una planta ornamental muy utilizada en parques y jardines. Por otro lado, las hojas son apreciadas como lijas caseras.

Constitución química

Corteza: *cecropina* (alcaloide) y *ácido tánico* (Domínguez y Soto, 1925; Neidlein y Koch, 1980).

Hojas: *ambaína, ambainina, cecropina y cecropinina, flavonoides, ácidos araquídico, pomólogo, behénico, lignocérico, cerótico, esteárico, margárico, nonadecanoico, heneicosanoico tricosanoico, pentacosanoico y pomólogo; beta-sitosterol, stigma-4-en-3-ona, alfa- y beta-amirina.* Los frutos contienen *ácidos grasos* (Domínguez y Soto, 1925; Neidlein y Koch, 1980). En un relevamiento bibliográfico publicado por Costa *et al.* (2011) sobre el género *Cecropia*, los autores mencionan la presencia de *flavonoides glicosilados* y *proantocianidinas* en *C. glaziovii*, *C. hololeuca* y *C. pachystachya*, y de *terpenoides* y *esteroles* en *C. pachystachya*.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien no existen estudios exhaustivos en cuanto a la farmacología del *ambay*, vale la pena destacar algunas investigaciones preliminares en cuanto a la actividad antimicrobiana, antioxidante, y sus efectos sobre el sistema respiratorio, nervioso y cardiovascular.

Acción sobre el aparato cardiovascular: Algunos estudios farmacológicos realizados en animales y que datan de principios del siglo XX (Domínguez y Soto, 1925). se centraron en la toxicidad y en la actividad sobre el sistema nervioso, respiratorio y circulatorio. La administración de los extractos se realizó por vía subcutánea, intravenosa y oral. Con respecto al aparato circulatorio, los resultados indicaron que el *ambay* posee una actividad bradicardizante débil (independiente de la actividad vagal), sin modificación de la excitabilidad auricular y con aumento de la actividad (efecto sinergizante) del digital.

Estos resultados serían acordes con un estudio posterior en el cual se demostró experimentalmente

que la *ambaína* de la hoja y la *cecropina* de la corteza del tallo y raíz se comportan como tónicos cardíacos y diuréticos de manera similar a la *digitoxina*, pero sin los problemas tóxicos de esta última (Cáceres, 1996). Asimismo, se demostró que los *C-glicósidos* de *flavonas* aislados de las hojas de *ambay* como así también *flavonoides* y *proantocianidinas* de otras variedades de *Cecropia*, contribuirían con la actividad hipotensora arterial, al actuar por inhibición de la enzima convertidora de *angiotensina* de acuerdo con algunas experiencias realizadas *in vitro* (Ferreira, 1998; Lobo *et al.*, 2001). Similar resultado y mecanismo de acción se observó con el extracto etanólico de hojas, resaltando la actividad de la *isovitexina* y *procianidinas* (Franck *et al.*, 1997).

También se observó una actividad hipotensora arterial a través de la administración del extracto bruto etanólico de las hojas a ratas por vía endovenosa (Borges *et al.*, 1994). Mediante un estudio sobre músculo uterino aislado de ratas concluyeron que el efecto hipotensor estaría relacionado con una reducción de la entrada de calcio a través de los canales iónicos, reduciendo así los movimientos contráctiles de la musculatura lisa.

En un estudio reciente realizado en ratas también se demostró la actividad hipotensora arterial de la maceración alcohólica (20%) de las hojas de *ambay*, comprobándose un efecto inhibitorio sobre la enzima *arginasa* del orden del 53%. Debe recordarse que la *arginasa* participa de la regulación de la enzima *óxido nítrico sintetasa*, productora de *óxido nítrico*, un reconocido vasodilatador relacionado al control de la presión sanguínea y de la disfunción eréctil (Matos *et al.*, 2004).

Finalmente, la administración intravenosa del extracto acuoso liofilizado de *ambay* (90-300 mg/kg) a ratas normotensas, produjo efectos hipotensivos arteriales con respuestas cercanas al 46.2 +/- 12% de las cifras basales. Cuando la dosis se incrementó a 180 mg/kg el efecto hipotensor arterial alcanzó el 86.1% +/- 11% de las cifras basales. Sin embargo, cuando la dosis alcanzó los 320 mg/kg (cerca de 3g de hojas secas/kg) se produjo la muerte de los animales por parálisis respiratoria. El efecto hipotensor arterial fue atenuado bajo pretratamiento con *reserpina* (5 mg/kg). Por otra parte, el suministro del extracto en forma oral no produjo efecto diurético en ratas conscientes, ni vasodilatación en condiciones presoras con *fenilefrina*. De acuerdo a lo observado los autores dedujeron que los extractos provenientes de regiones más cálidas son los que generan un efecto hipotensor mayor. Una vez ingresado en plasma, el extracto produce hipotensión arterial por bloqueo central de la inervación simpática en vasos arteriales, a la vez que genera taquicardia por

inhibición colinérgica central cardíaca, aunque esto último se produciría con dosis mayores a las dosis orales empleadas popularmente (alrededor de 340 mg de hojas secas/kg). (Consolini y Migliori, 2005).

Acción sobre el aparato respiratorio: En los estudios farmacológicos realizados por Domínguez y Soto (1925) se observó una débil acción broncodilatadora por inhibición de las terminales nerviosas del nervio vago, con un aumento inicial de la amplitud de los movimientos respiratorios que decae en número y amplitud en breves minutos. Por su parte se determinó que la flavona *isovitexina*, presente en varias especies del género *Cecropia*, presenta actividad espasmolítica demostrada tanto *in vitro* como *in vivo*, fundamentando así la acción antiasmática preconizada por la medicina popular (Souza Brito y Souza Brito, 1996).

Acción sobre el sistema nervioso: Domínguez y Soto (1925) observaron que el *ambay* ejerce una ligera acción depresora sobre el cerebro (hipnosis débil). En otro estudio más reciente realizado por Carballo *et al.* (2001) se observaron los efectos de un extracto suministrado por vía oral sobre el sistema nervioso y la actividad motora en ratones. Los resultados en su conjunto indicarían un potencial efecto depresor del sistema nervioso central, que consisten en una respuesta depresora de las funciones motora y neurológica del sistema nervioso central, y que indicarían un posible efecto sedante del extracto.

Actividad antimicrobiana: Se llevó a cabo un screening microbiológico para determinar el efecto *in vitro* de un extracto acuoso de *C. pachystachya* sobre los siguientes microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, y *Bacillus subtilis* (Carballo *et al.*, 2001). Se aplicó el método de difusión en discos utilizando amikacina (30 mg/disco) como control positivo. Los resultados obtenidos indican que no existe actividad antimicrobiana ante ninguno de los microorganismos ensayados, a excepción de *S. aureus*. No se observó actividad frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993) y *Salmonella typhi* (Pérez y Anesini, 1994). Por último, el extracto etanólico de las hojas ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* sobre el crecimiento de promastigotes de *Leishmania amazonensis*, alterando la estructura mitocondrial y la producción de arginasa (Cruz *et al.*, 2013).

Actividad hipoglucemiente: En el test de tolerancia de glucosa en ratas diabéticas se observó que la ad-

ministración de un extracto metanólico de las hojas produce un efecto hipoglucemante significativo, con una reducción en los niveles de glucosa en sangre de 68% luego de un período de 12 hs. En ratas aloxanizadas la reducción fue del 60% en un lapso de 90 minutos. Luego de 120 minutos, no se observaron diferencias significativas entre los niveles de glucosa en animales tratados con el extracto y aquellos tratados con drogas estándar (*metformina* y *glibenclamida*) (Aragão *et al.*, 2010).

Efecto antioxidante: Velázquez *et al.* (2003) estudiaron la actividad antioxidante del *ambay* utilizando diferentes modelos de oxidación *in vitro*. En dicho estudio se observó que el extracto metanólico (y fracciones) redujo la producción de TBARS en forma dosis dependiente en la lipoperoxidación inducida por Fe²⁺ / ascorbato (16.8 µg/ml) y Cl₂C / NADPH (5.9 µg/ml) en microsomas. Asimismo, también se observó actividad atrapadora de radicales libres superóxido (15.1 µg/ml) y DPPH (9.7 µg/ml). El extracto metanólico también mostró una IC₅₀ = 3.1 microg/ml en el ensayo de DPPH, y una EC₅₀ = 10.8 microg/ml en el ensayo de poder reductivo. En este caso, se determinó que el extracto contenía flavonoides (83 mg/g planta) y compuestos fenólicos (326 mg/g planta), y se confirmó la presencia de *ácido clorogénico* y de las flavonas C-glicosiladas *orientina* y *iso-orientina* (Aragão *et al.*, 2010).

Otras actividades de interés: Un estudio efectuado con extractos crudos de hojas de *ambay* demostró efectos antiespasmódicos en tiras aisladas de intestino (Berardi *et al.*, 2007). El extracto diclorometano y el *ácido pomónico* aislado de las hojas de *ambay*, evidenciaron citotoxicidad sobre polimorfonucleares, generando fragmentación del ADN, de manera concentración y tiempo-dependiente (Dade *et al.*, 2007). El extracto diclorometano y el *ácido pomónico* redujeron el edema plantar inducido con *caragenina* en ratones. Esta actividad se debería a la capacidad de los mismos de inhibir la viabilidad de células polimorfonucleares *vía apoptosis*, regulando así la función de los neutrófilos humanos y por ende controlando el proceso inflamatorio (Schinella *et al.*, 2008). Por otra parte, el extracto metanólico de las hojas (300 mg/kg) demostró actividad antiinflamatoria por vía oral en ratas, en el modelo de edema auricular por aceite de crotón, siendo su eficacia similar a la indometacina. Por vía tópica, la actividad resultó equiparable a dexametasona (83% de inhibición). El mismo extracto evidenció actividad analgésica en el test de contorsiones abdominales por ácido acético, y en la segunda fase del test de formalina (Aragão *et al.*, 2013). En oncología experi-

mental, el extracto metanólico de las hojas demostró citotoxicidad frente a las líneas celulares HL60 y Jurkat (Aragão et al., 2013).

Toxicología - Efectos adversos

La información de uso tradicional así como los estudios realizados en cuanto a toxicidad, mutagenicidad y carcinogénesis indican que el uso del *ambay* no presentaría efectos adversos:

Sobre uso tradicional: No se conocen efectos adversos en las formas de uso tradicional. En los estudios farmacológicos mencionados en Domínguez y Soto (1925) se hace referencia a que si bien existen signos de toxicidad por administración endovenosa y subcutánea, el extracto acuoso es inocuo al administrarlo por vía oral. Es muy poco activa y muy poco tóxica.

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Un estudio de toxicidad aguda en un extracto fluido de *ambay* (Anesini, 2004) indica que en los animales tratados no se observaron signos de toxicidad, ni se registraron animales muertos con ninguna de las dosis probadas tanto en machos como en hembras. En general, durante el período de observación no se presentó decrecimiento en el peso corporal de los animales, ni se encontraron evidencias de alteraciones patológicas macroscópicas en los órganos observados durante las autopsias, por lo que no se pudo calcular las dosis letales medias para ninguno de los tratamientos. Tampoco se observó toxicidad para una infusión de las hojas administrada por vía oral en ratones albinos tipo Swiss a una dosis de 0.76 g/kg durante un período de 16 días (Bigliani et al., 2010).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: Carballo et al. (2001) realizaron una evaluación tóxico-genética del extracto de *ambay* en cultivo de linfocitos de sangre periférica (LSP). Para ello, realizaron un análisis del intercambio de cromátides hermanas (ICH), un estudio de cinética de proliferación celular (CPC), y determinaron el índice mitótico. Observaron un aumento del índice mitótico con respecto a los valores control para las concentraciones de 1, 10 y 100 µg/ml, lo cual podría relacionarse con una respuesta protectora del extracto hasta llegar a una concentración en la cual se comienza a manifestar el efecto citotóxico. También observaron un aumento

progresivo y estadísticamente significativo ($p<0.03$) de los intercambios entre cromátides hermanas con respecto al control, el cual no es dosis-dependiente. Se observó el valor máximo de actividad para la concentración de 100 µg/ml.

Por otro lado, no se detectaron diferencias significativas en el índice de replicación, el cual representa la velocidad de división de las células en cultivo. Teniendo en cuenta estos resultados, se determinó que el extracto evaluado en las condiciones de uso de la población expuesta no generaría alteraciones significativas en los sistemas de prueba utilizados, desde el punto de vista de riesgo de consumo por parte de la población expuesta.

Status legal

C. pachystachya es la única especie del género reconocida oficialmente por la Farmacopea Nacional Argentina, no debiendo contener más de un 2% de materia orgánica extraña (6^a Edición). En el año 2004 se incorporó en forma de jarabe en Atención Primaria de la Salud en la provincia de Misiones (Argentina), dentro del marco del proyecto “Cultivando la Salud”, ejecutado por la Asociación Argentina de Fitomedicina (AAF) y el Centro Orientativo y Educativo (COE) de Italia, y en colaboración con el gobierno provincial.

Interacciones medicamentosas

En animales, los extractos de *ambay* sinergizan la actividad de la *digoxina* (Domínguez y Soto, 1925).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Guimaraes e De Souza, 2003; Alonso, 2004).

Infusión: 3-5 g/taza. Se administran 2-3 tazas diarias en casos de asma, broncoespasmos e hipertensión arterial.

Jarabe: También se suele preparar un jarabe con 500 g de hojas de *ambay* en 1.500 cc de agua, haciendo hervir durante un minuto. Se agrega posteriormente 2 k de azúcar y se vuelve a hervir por espacio de tres minutos. Las dosis en niños corresponden a las de una cucharadita (postre) cada dos o tres horas (entre los dos y seis años) y en adultos, 2 o 3 cucharadas cada 2 horas.

Tintura: En relación 1:10 en alcohol de 35%. La dosis es de 1-2 ml. También se prescribe a razón de una cucharadita (preferentemente en infusión de anacahuita u hojas de eucalipto) 3 veces al día.

Referencias

- Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Rosario (Argentina): Corpus, 2004.
- Anesini C. Informe interno del Proyecto de Atención Primaria en la Salud con Plantas Medicinales y Fitomedicamentos "Cultivando la Salud". AAF-COE. Buenos Aires, 2004.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Aragão D, Guarize L, Lanini J, da Costa J, et al. Hypoglycemic effects of *Cecropia pachystachya* in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2010; 128: 629-33.
- Aragão D, Lima I, da Silva J, Bellozi P, da Costa J de C, Cardoso G, de Souza-Fagundes E, Scio E. Anti-inflammatory, antinociceptive and cytotoxic effects of the methanol extract of *Cecropia pachystachya* Trécul. *Phytother Res.* 2013; 27(6):926-30.
- Berardi A, Pérez V, Consolini A. Actividad antiespasmódica de *Cecropia pachystachya* y de palo amarillo (*Aloysia gratissima*) en duodenos aislados de rata. Abstract P-115. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. La Plata, Argentina, 4-8 de sept 2007.
- Bigliani M, Grondona E, Zunino P, Ponce A. Effects of *Cecropia pachystachya* and *Larrea divaricata* aqueous extracts in mice. *Hum Exp Toxicol.* 2010; 29: 601-6.
- Borges A et al. Ação Farmacológica de *Cecropia adenopus* M. sobre a pressão arterial e musculatura lisa de ratos. XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. 1994. Resumo 089.
- Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala: Ed. Universitaria, 1996.
- Carballo M, Tchercansky D, Magariños M, Rabinovich L, et al. Screening fármaco-toxicológico de plantas medicinales utilizadas en la medicina popular argentina: Ambay (*Cecropia adenopus*) y Cedrón (*Aloysia triplila*). Revista Universidad Kennedy 2001; 2: 9-31.
- Consolini A, Migliori G. Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. *J Ethnopharmacol.* 2005; 96: 417-422.
- Costa G, Schenkel E, Reginatto F. Chemical and pharmacological aspects of the genus *Cecropia*. *Nat Prod Commun.* 2011; 6: 913-20.
- Cruz E de M, da Silva E, Maquiaveli C, Alves E, Lucon J Jr, dos Reis M, de Toledo C, Cruz F, Vannier-Santos M. Leishmanicidal activity of *Cecropia pachystachya* flavonoids: arginase inhibition and altered mitochondrial DNA arrangement. *Phytochemistry.* 2013; 89:71-7.
- Dade M, Aquila S, Spegazzini E, Ríos J, et al. Ácido pomólico aislado de *Cecropia pachystachya* es inductor de apoptosis en PMN humanos. Abstract P-110. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. La Plata, Argentina, 4-8 sept 2007.
- Domínguez J, Soto M. Monografías farmacológicas argentinas Nº 1: El ambay. (*Cecropia adenopus* Mart.). Trabajos del Instituto de Botánica y Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas. Buenos Aires: Peuser, 1925.
- Ferreira S. Medicamentos a partir de Plantas Medicinais no Brasil. Academ Brasil Ciencias. 1998; 66, 122.
- Frank U, Gunther B, Vierling W, Wagner H. Investigation of *Cecropia* and *Crataegus* extracts for their angiotensin converting enzyme inhibitory and vasorelaxant activities. *Internat J Phytother Phytopharmacol.* 1997; 3: 93.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales (alimenticias y útiles) usadas en Paraguay. Asunción: Servilibro, 1992.
- Guimaraes C, De Souza M. Uso terapêutico de plantas medicinais com atividade no trato respiratório e sistema nervoso central. Parte I. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Resumo P-99-104. Itajaí, Santa Catarina, Brasil, 15-18 set 2003.
- Herbotecnia.com. Ambay (*Cecropia pachystachya*). Datos sobre cultivo. 2004. Buenos Aires, 23 de Marzo.
- Lobo N, Basualdo N, Faggi A, Del Pero Martínez M. Contenido de C-glicósidos en hojas de *Cecropia pachystachya* Trécul (Ambai). VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Abstract P-64. Comodoro Rivadavia, Argentina, 8-11 abr 2001.
- Martinez Crovetto R. Plantas utilizadas en Medicina en el NO de Corrientes. Tucumán (Argentina): Ministerio de Cultura y Educación, Fundación Miguel Lillo, 1981; 34.
- Matos S, Camargo M, Ribeiro E, Hoff C, et al. Estudo farmacognóstico do vegetal *Cecropia pachystachya* Tréc. e validação da atividade de inibição enzimática de seu extrato. Abstract FF-2. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. III Jornada de Fitoterapia do Rio de Janeiro. 20-23 maio 2004.
- Neidlein R, Koch E. Isolation and structure of constituents from *Cecropia adenopus*. *Arch Pharm.* 1980; 313(3): 199-207, 498-508.
- Perez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J

- Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
- Petenatti E, Petenatti M, Del Vitto L. Herbal remedies in Central-Western Argentina, I. "Ambay": genuine drug and adulterants. Proc. WOCMAP-2. Acta Hort. 1999; 91-95.
 - Ragonese A, Milano V. *Vegetales y Substancias Tóxicas de la Argentina*. Buenos Aires: ACME, 1984.
 - Ratera E, Ratera O. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires, Hemisferio Sur, 1980.
 - Schinella G, Aquila S, Dade M, Giner R, et al. Anti-inflammatory and apoptotic activities of pomolic acid isolated from *Cecropia pachystachya*. Planta Med. 2008; 74: 215-20.
 - Souza Brito A, Souza Brito A. Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings. En: Balick M, Elisabetsky E, Laird S (eds.). *Medicinal Resources of the Tropical Forest. Biodiversity and its Importance to Human Health*. New York: Columbia University Press, 1996.
 - Velázquez E, Tournier H, Mordujovich de Buschiazzo P, Saavedra G, Schinella G. Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. Fitoterapia 2003; 74: 91-97.

Amor seco

Nombre Científico: *Bidens pilosa* L.

Familia: Asteraceas (Compositae)

Nombres populares:

Español: *amor seco, saetilla, picón* (Argentina), *mazote* (Costa Rica), *romerillo* (Cuba), *aceitilla, moriseco, mozoquelite, mozote* (Méjico), *arponcito* (Panamá), *chipaca, masiquía* (Colombia), *cadillo* (Venezuela), *amor seco, romerillo blanco* (Perú).

Portugués: *picão-preto, picão, carrapicho-de-agulha, macela-do-campo, picacho, cuambú, erva-picão*.

Inglés: *railway beggarticks*.

Sinonimias: *Bidens adhaerescens* Vell., *B. alausensis* Kunth, *B. chilensis* DC., *B. hirsuta* Nutt., *B. leucanthema* (L.) Willd., *B. montaubani* Phil., *B. reflexa* Link., *B. scandicina* Kunth., *Coreopsis leucantha* L., *Kerneria pilosa* Lowe



Resumen

Bidens pilosa (Asteraceae) es una hierba cosmopolita muy distribuida tanto en regiones tropicales como subtropicales de América, África y Asia. En nuestro continente se conoce por el nombre común de amor seco, y tiene un sinnúmero de usos medicinales. Desde el punto de vista farmacológico, destacan en esta especie sus propiedades antimicrobianas y antiulcerogénicas. Los efectos antiinflamatorio e hipoglucemiantes demostrados para algunos extractos también merecen atención en estudios futuros. Por otra parte, las investigaciones realizadas indican que los poliacetilenos presentes en la planta podrían jugar un papel importante en las actividades hipoglucemiantes, antimalárica y antitumoral descritas.

Summary

Bidens pilosa (Asteraceae) is a widespread medicinal herb that can be found in tropical and subtropical regions of America, Africa and Asia. Also known by the English popular name of beggarticks, this species is used in the treatment of several different ailments and diseases. From a pharmacological point of view, important efforts have been done in order to determine the antimicrobial properties of the extract, as well as its capacity to reduce gastric ulcers. Antiinflammatory and hypoglycemic activities may also be of interest in the future. On the other hand, several polyacetylenic compounds have shown to be involved in the hypoglycemic, antimalarial and antitumour activities described.

Descripción botánica

Hierba anual pequeña y erecta, caracterizada por presentar una altura de 0,3-1,5 metros; ramificada desde la base; tallos tetragonales; glabra o subpilosa; hojas opuestas (las superiores alternas), pectioladas, de 2-8 cm de largo, bordes aserrados; cabezuelas florales tubulares y radiadas, amarillas, con involucro campanulado de 8 mm de alto; frutos oscuros al madurar, conformados por aquenios lineares o columnar-fusiformes, vilano de 2-4 aristas amarillas, barbudas hacia la zona inferior, fácilmente adherentes al pelo de los animales o ropas de los hombres. La raíz presenta un aroma parecido a la zanahoria. La floración ocurre en primavera y fructifica en verano.

Distribución geográfica - Ecología

Se trata de una especie cosmopolita muy distribuida tanto en regiones tropicales como subtropicales de América (prácticamente en todo Centro y Sudamérica) y Asia. Crece al borde de caminos, baldíos, en huertas o invadiendo algunos cultivos (tabaco, algodón, banana, caña de azúcar, maíz, sorgo, etc.). Prefiere suelos fértilles, arcillosos o arenosos.

Agrotecnología del cultivo

En general, esta especie es aprovechada a partir de la recolección de ejemplares silvestres. Es una hierba considerada maleza de cultivos de verano. Se reproduce con facilidad a partir de semillas, y se desarrolla y crece mejor en suelos profundos, fériles,

con buen drenaje (información obtenida de herbotecnia.com). En Cuba se ha desarrollado su cultivo. Se informa que el ciclo vegetativo de la planta es anual. Al cabo de un período de fertilidad de un año, sigue uno crítico en el cual se presentan manchas negras en las hojas que cubren de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ pulgada. La germinación de las semillas se presenta entre 4 y 5 veces al año. Cada planta produce de 80 a 100 flores, con un potencial de producción de 3 000 plantas en una sola cosecha. La distancia de siembra es de 0,4 m x 0,4 m.4,5 También en Cuba se realizaron estudios de estandarización de la droga seca en los cuales se estableció la forma de secado, siendo la más ventajosa el secado en estufa de aire recirculado a una temperatura no mayor de 58 °C durante 2 d. También se determinaron los parámetros de calidad así como una estabilidad de un año cuando la droga es envasada en latas compuestas o en frascos de vidrio de color ámbar (Lastra Valdés y Ponce de León Rego, 2001).

Parte utilizada

Se emplean principalmente las hojas y flores, aunque en muchos casos también se usa la planta entera.

Historia

La denominación *Bidens* proviene del latín *bi* (*dos*) y *dens* (*dientes*), en alusión a las aristas del fruto. Su uso data desde épocas de la conquista. Se hizo mención de ella en la obra “*Descripción de la Tierra del Repartimiento de Atunsora*” escrita por Luis de Monzón en 1586. En 1832 fue incorporada como oficial en México. Sus propiedades medicinales fueron respaldadas por la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana durante el siglo XIX. Por confusión con otra especie, *Bidens pilosa* había sido incorporada en la *Dutch Colonial Pharmacopeia*. A mediados del siglo XX se la reconocía como un muy buen producto para la diabetes, hasta que los investigadores Guerra y Goivos en 1951 concluyeron que la actividad hipoglucemante era muy poco significativa.

Usos etnomedicinales

En Argentina se emplea la decocción de la planta entera en combinación con las flores de *borraja* (*Borago officinalis*) y hojas de *cambará* (*Buddleja stachyoides*) como antiasmáticas. La raíz en decocción se emplea como analgésico dentario en forma de colutorio. La infusión de las hojas se considera refrescante y antiictérica. Las mismas en decocción junto a las de *violeta* (*Viola odorata*) y *perejil* (*Petroselinum crispus*) se emplean como abortivas en el nordeste de Argentina (Gupta, 1995; Lahitte *et al.*, 1998; Martínez Crovetto, 1981; Marzocca, 1986).

En Brasil se le atribuyen propiedades antisépticas y antihemorroidales (hojas en infusión o decocción por vía externa), vermífugas, antipiréticas, diuréticas, antiinflamatorias, antimaláricas, antidiabéticas, en gastroenteritis, hepatitis, ictericia neonatal y como colagogas (infusión o decocción de las hojas o la planta entera). Suele emplearse el “*chá abafado*” (“té sofocante”) que consiste en una mezcla de partes de la planta con *aguardiente*, *leche* o *aceite de oliva* (Correa, 1984; Gupta, 1995; Vásquez y Geler, 1986). En Colombia la decocción de la planta entera se recomienda en casos de enfermedades hepáticas y diarreas. La decocción de la planta entera como antidiabética, diurética e hipoglucemante. La decocción de la raíz o su zumo es usado para problemas dentales (Esquivel y Nieto Vivas, 2003). En Ecuador emplean la infusión de ramitas frescas como diurética y por vía externa en casos de algias reumáticas. En Perú se mastican o cocinan las hojas (gargarismos) para tratar halitosis, aftas y anginas. La infusión sola o con jugo de limón como diurética y en casos de hepatitis. En forma de cataplasma para heridas profundas. En Bolivia emplean las hojas y los tallos frescos o secos en casos de ictericia, halitosis y como diurético (Gupta, 1995).

Con respecto a su uso en el Centro y Norte de América, cabe destacar que en Yucatán (Méjico) las hojas son masticadas para combatir las aftas, mientras que el tallo y las hojas en cocción se recomiendan como hipoglucemiantes. También las hojas en infusión son empleadas como antieméticas, antipiréticas, hemostáticas y tranquilizantes. La infusión de las flores en casos de anginas. La planta entera en infusión como antiinflamatoria, antiséptica en vías urinarias y laxante, mientras que la raíz en decocción como antijaquecosa. Tallos y hojas en cocimiento como emenagogas. En Cuba la decocción de las hojas o su masticado se emplea en odontalgias, aftas y amigdalitis. La infusión de las hojas en casos de anginas y afecciones renales. La decocción o jugo de las hojas se recomienda para tratar úlceras gastroduodenales y dolores de oído. Por vía externa (como cataplasma) resulta útil en casos de heridas (cicatrizante) o tumores (reblandeciente). Las hojas o el extracto de la flor se aplican en odontalgias. La infusión de la planta entera como expectorante, en tanto el zumo de la planta entera se usa como antídoto en casos de envenenamiento. En Panamá, las flores cocidas con azúcar se emplean en casos de resfriados. Los baños con la infusión caliente se recomiendan para aliviar dolores reumáticos. En Guatemala la infusión de las hojas como antidiésertico y antidiabético. En forma colutoria para aftas y anginas.

En otras regiones del mundo también existen referencias del uso del *amor seco* como planta medi-

cinal. Por ejemplo, en Vietnam emplean las hojas como pectoral y las raíces contra las odontalgias. En África del este el jugo de la planta fresca se emplea típicamente en casos de otitis y conjuntivitis (Wat y Breyer Brandwijk, 1962). Por último en la región oeste de Camerún hacen una pasta a partir de las hojas de *Bidens pilosa* junto a 15 frutos de *Solanum torvum* y semillas de dos frutos de *Aframomum melegueta* para el tratamiento de úlceras pépticas (Noumi y Dibakto, 2000). En el resto de Camerún, se emplea una pasta elaborada con hojas de *Bidens pilosa*, *Ethulia conyzoides*, *Chenopodium ambrosoides*, *Ceiba pentandra*, y semillas de *A. melegueta* en casos de hipertensión arterial dentro de los planes de Atención Primaria de la Salud (Noumi, 1999).

Otros usos

A esta especie se la considera una excelente melífera y forrajera en la alimentación de aves y conejos. En Filipinas las flores mezcladas con arroz cocido son fermentadas para elaborar bebidas alcohólicas. En algunas tribus de África se emplea para provocar pesadillas en algunas personas. En México las hojas se consumen como alimento en forma de ensaladas (Esquivel y Nieto Vivas, 2003).

Constitución química

En las hojas y ramas se detectó la presencia de aminas, esteroles, triterpenos (*friedelina*, *friedelan-3-β-ol*), depósitos de sílica y aceite esencial (α -pineno, β -pineno, limoneno, α -felandreno, timol, α -copaeno, β -guaieno, β -cariofileno, α -humuleno, cadineno, α -farneseno y β -bisaboleno) (Craveiro et al., 1981). En diferentes partes de la planta se encontraron compuestos poliacetilénicos (*fenilheptatriina*, *glucopiranosiloxi-HO-tetradeceno* y *glucopiranosiloxi-HO-trideceno*), flavonoides, queracetina 3-O- β -D-glucósido, ácido nicotínico, ácido tánico, hidrocarburos de 28 a 33 carbonos, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido p-cumárico, fitosterina, ácido salicílico, calcio, fósforo, potasio, glucósidos de aurona y okanina-3-glucósido (Gupta, 1995; Rondina y Coussio, 1969; Sarg, 1991; Sarker, 2000). En un estudio reciente se reportó en las partes aéreas la presencia de 10 poliacetilenos (cuatro de ellos novadosos), 9 flavonoides y una chalcona (Wang et al., 2010).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Destacan en esta especie sus propiedades antimicrobianas y antiulcerogénicas. Los efectos antiinflamatorio e hipoglucemiantes demostrados por algunos extractos también merecen atención en estudios futuros. A continuación se dividirán los ensayos

biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta:

Actividad antimicrobiana: Uno de los primeros ensayos realizados con esta especie data de fines de la década del '50 donde se demostró que el jugo exprimido de la planta poseía propiedades antibacterianas frente a gérmenes Gram (+) (Nickell, 1959). La *fenilheptatriina* (presente en la cutícula y células subyacentes de las hojas) también demostró actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram (+) y dermatofitos, como así también actividad antihelmíntica y antiprotozoaria *in vitro* y en ratones infectados (Arorim et al., 1985; Bronfen et al, 1992; Mantilla y Sanabria, 1985; Rabe y van Staden, 1997). Al parecer, la *fenilheptatriina* sería un compuesto fotoactivo presente en los extractos metanólicos, que en presencia de luz solar se transformaría en tóxico para bacterias, hongos y fibroblastos. A diferencia de las *furanocumarinas* de otras especies, esta sustancia no forma enlaces entrecruzados con el ADN en la luz ultravioleta (Bondareko et al., 1985; Wat et al., 1979). A concentraciones de 0.3 ppm la *fenilheptatriina* produce una parálisis irreversible de las cercarias de trematodos esquistosomales y equinostomales, durante un período de 1-15 minutos (Graham et al., 1980).

En un trabajo reciente de la Universidad Federal Fluminense de Brasil, el extracto diclorometánico exhibió propiedades antibacterianas frente a una cepa multiresistente (P157) de *Staphylococcus aureus* a través de la técnica de impregnación de discos y por bioautografía (Simoes et al., 2000).

Es interesante destacar que en un screening amplio sobre diferentes tipos de gérmenes, el extracto de petróleo de la planta entera demostró actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Bacillus coagulans*, *Micrococcus roseus*, *Staphylococcus albus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterobacter aerogens*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Salmonella typhimurium*. De igual modo el extracto etanólico sobre *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus roseus*. Las mayores actividades inhibitorias se observaron con el extracto etilacético, efectivo frente a todos los gérmenes mencionados, alcanzando concentraciones inhibitorias mínimas levemente por debajo del antibiótico testigo *cloranfenicol*, salvo en los casos de *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus epidermidis* donde *B. pilosa* resultó claramente superior (Khan et al., 2001).

Actividad antiviral: Se observó actividad inhibitoria en células BCC-1/KMC infectadas con *Herpes simplex*, con una ED₅₀ de 655.4 µg/ml y 960 µg/ml para los virus (HSV-1) y HSV-2 respectivamente, y mos-

trando un índice de selectividad por encima de 1.04 (Chiang *et al.*, 2003). De modo similar, un extracto seco de *B. pilosa* var. *radiata* mostró potente actividad virucida en ratas, frente a los virus HSV-1 and HSV-2 (Nakama *et al.*, 2012).

Acción antiparasitaria: A nivel parasitario, los *acecilenos* y *flavonoides* en los extractos de la raíz de *B. pilosa* y otras especies (*Lisanthus speciosus*) demostraron actividad antimálarica *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* e *in vivo* frente a *P. berghei* (Brandaو *et al.*, 1997; N'Dounga, 1983). Posteriormente, también se observó actividad *in vivo* para *P. falciparum*, y se determinó que la actividad descrita se debe, en gran medida, a la presencia de dichos compuestos (Oliveira *et al.*, 2004). Por ejemplo, al menos un *poliacetileno* y el *fenil-1,3,5-heptatriino* mostraron actividad antimálarica *in vitro* e *in vivo*, el primero de ellos administrado por vía intravenosa en ratones (Kumari *et al.*, 2009; Tobinaga *et al.*, 2009).

Actividad antiulcerosa: En un primer trabajo realizado por un equipo de investigadores cubanos, los extractos totales y fracciones de hojas y tallos de *B. pilosa* mostraron actividad protectora de la mucosa gástrica en úlceras inducidas por estrés y frío (Álvarez *et al.*, 1984). En otro estudio efectuado con el residuo acuoso de un extracto hidroalcohólico en tres concentraciones diferentes (40%, 60% y 80%) sobre un vehículo viscoso y administrado a ratas, se observó que las tres concentraciones estudiadas disminuían significativamente el número y la severidad de las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por *etanol* y estrés, pero no así en la provocada por *indometacina*. La solución viscosa que contenía el extracto al 80% demostró mayor efectividad (Álvarez Ávalos *et al.*, 1996).

Por su parte, el extracto etanólico (0,5-2 g/k) produjo una disminución del volumen del jugo gástrico, de la secreción ácida, como así también la secreción de pepsina en un modelo de ligadura de píloro en ratas. En este caso, el extracto en cuestión demostró actividad antiulcerosa frente a lesiones gástricas inducidas por *indometacina*, a la vez que logró controlar (con la dosis máxima) las hemorragias gástricas inducidas por etanol, hecho que no ocurrió con *ranitidina* en dosis de 50 mg/k. El análisis cromatográfico por HPLC del extracto evidenció la presencia de flavonoides, en especial *quercetina* (Álvarez *et al.*, 1999).

Estudios similares en ratas demostraron que el extracto con cloruro de metileno en dosis de 750 mg/k presenta la más alta actividad antiulcerogénica experimental, comparado a los extractos me-

tanólicos y ciclohexánicos. Sin embargo la actividad en úlceras bajo inducción con soluciones hidroetánolicas al 30% se ve notoriamente reducida cuando los animales son pretratados con *indometacina* (Tan *et al.*, 2000). Un estudio efectuado en ratas con úlceras experimentales por etanol (75%) indica que la dosis efectiva media de un extracto acuoso de *B. pilosa* capaz de contrarrestar la ulcerogénesis (administrado 5 días previos al etanol) fue de 777,4 mg/k (Bárzaga *et al.*, 2001). Horiuchi *et al.* (2010) demostraron que un extracto de *B. pilosa* disminuye la lesión aguda en la mucosa gástrica en varios modelos experimentales utilizando HCl/EtOH, una droga anti-inflamatoria no esteroide, y estrés y frío como inductores, y que esta acción podría deberse a la supresión del estrés oxidativo en las inmediaciones del tejido.

Actividad cardiovascular: En un estudio realizado en ratas, el extracto acuoso de las hojas de *Bidens pilosa* demostró propiedades atenuadoras y preventivas en casos de hipertensión arterial inducida por sal. La actividad fue similar a la observada para la *nifedipina* (Dimo *et al.*, 1996). Por otra parte, el mismo extracto produjo un efecto relajante vascular en modelos de tiras de aorta de ratas bajo contracción inducida por *norepinefrina* y *cloruro de potasio*. Se postula como mecanismo de acción un efecto bloqueador de la entrada de calcio extracelular al interior celular por parte del extracto (Dimo *et al.*, 1998).

Recientemente se comprobó que el extracto metanólico de la hoja reduce la hipertensión arterial inducida en ratas por la ingesta diaria de solución fructosada (10%) luego de 3-6- semanas. Dicho extracto también redujo los elevados niveles de insulina plasmática, deduciéndose que la actividad antihipertensiva podría estar ligada en parte a una mejora en la sensibilidad tisular a la insulina (Dimo *et al.*, 2002). Un estudio posterior indica que el efecto antihipertensivo podría estar mediado, además, por una variación en la eficacia de bombeado cardíaco en conjunción con un incremento en la vasodilatación (Dimo *et al.*, 2003).

Actividad antiinflamatoria: El extracto etanólico de *B. pilosa* demostró actividad antiinflamatoria en un ensayo *in vitro* para inhibidores de *ciclooxygenasa* (Jager *et al.*, 1996). Por su parte, los extractos alcohólicos demostraron actividad antiinflamatoria en el test de edema plantar inducido por *dextran* y *caragenina*, como así también en el test de torsiones obtenidos por ácido acético en ratones (Chin *et al.*, 1995; Carvalho *et al.*, 1999). Entre los compuestos responsables de la actividad antiinflamatoria se mencionan los *flavonoides* y *triterpenos*

(Di Stasi y Hiruma Lima, 2002). En otro estudio, el extracto metanólico inhibió la respuesta proliferativa en dos cultivos *in vitro* correspondientes a linfocitos humanos y murinos. Por ejemplo, se redujo en forma significativa el tamaño del nódulo linfoide poplíteo tras inducción inflamatoria con *zymosan*. Estos datos sugieren que la actividad inmunosupresiva de los componentes poliacetilénicos de *B. pilosa* podría explicar el efecto antiinflamatorio concebido por la medicina popular (Pereira *et al.*, 1999).

Actividad hipoglucemante: *B. pilosa* es una hierba considerada antidiabética en algunas regiones del mundo. Sin embargo no hay muchos trabajos al respecto. Estudios efectuados en ratas alimentadas con una dieta rica en azúcares demostraron un efecto hipoglucemante moderado por parte de esta especie (Télez y Barrero, 1989). Un ensayo que empleó fracciones de un extracto hidroalcohólico de *B. pilosa* var. *radiata* demostró una caída significativa de la hiperglucemia inducida experimentalmente en ratas. Los compuestos involucrados serían dos nuevos poliacetilenos: *glucopiranosiloxi-HO-tetradeceno* y *glucopiranosiloxi-HO-trideceno* (Ubillas *et al.*, 2000).

Por otro lado, el extracto etanólico administrado intraperitonealmente a ratas normoglucémicas produjo una leve caída de los valores de glucemia basales del orden del 13,8% a los 240 minutos. En cambio en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, se obtuvo un descenso mayor (32,6%) a los 240 minutos. Los autores consideran que en el mecanismo de acción hipoglucemante jugaría un papel importante la presencia de *insulina* (Alarcón Aguilar *et al.*, 2002). Por otro lado, nuevos estudios indican que los poliacetilenos presentes en *B. pilosa* actuarían por inhibición de la diferenciación de las células pancreáticas Th0 a Th1, y promoviendo la producción de células Th2 (Chang *et al.*, 2004; 2005; Chien *et al.*, 2009). Chiang *et al.* (2007) mencionan el poliacetileno *citopiloína* como el principal responsable de la acción descripta. Finalmente, Hsu *et al.* (2009) demostraron que el extracto acuoso actúa en diabetes tipo 2 en ratones, modulando la secreción de insulina en páncreas.

Actividad hepatoprotectora: Estudios realizados en modelos de lesión hepática en ratas con *acetominofen* y *tetracloruro de carbono*, demostraron que la administración de extractos de *B. pilosa* reducen significativamente las áreas de lesión (Chin *et al.*, 1996). Yuan *et al.* (2008) y Kwiecinski *et al.* (2010) también observaron que el extracto hidroetanólico, los flavonoides totales y distintas fracciones con flavonoides derivados de la *querctina* poseen efectos

hepatoprotectores en modelos de daño hepático inducido con *tetracloruro de carbono* en ratones. Dicha acción se debería a la actividad antioxidante y a una disminución en el daño sobre el ADN, sumado a una inhibición en la activación de los receptores NF-kappa-B. El extracto acuoso, por su parte, protege la función del hígado mediante una disminución en la tasa de necrosis y fibrosis hepática en ratones (Suzigan *et al.*, 2009). Yang *et al.* (2006) también demostraron actividad antioxidante de los extractos en un modelo *in vitro* con eritrocitos.

Oncología experimental: El consumo de hojas secas junto a *aceite de crotón* y *catecol* dentro de una dieta suministrada a ratones durante dos semanas, produjo un incremento en la incorporación de *timidina*, favoreciendo la proliferación papilomatosa celular en tumores de esófago inducidos por *N-amil-nitrosamina* en los animales. Este efecto cocarcinogénico podría estar relacionado con los depósitos de sílice en las hojas (Mirvish *et al.*, 1985). Por el contrario, extractos metanólicos y acuosos brutos de *B. pilosa* demostraron actividad linfoproliferativa y antineoplásica en diferentes líneas celulares tumorales de macacos (Carvalho *et al.*, 1997). Estudios preliminares *in vitro* indican que los extractos también poseen actividad citotóxica frente a células HeLa (Sundararajan *et al.*, 2006), células de carcinoma de Ehrlich (Kwiecinski *et al.*, 2008), y antileucémica (Chang *et al.*, 2001; Nakama *et al.*, 2011). Un estudio realizado por Wu *et al.* (2004) demostró que los poliacetilenos presentes en *B. pilosa* poseen actividad antiangiogénica y moduladora de la expresión de algunos genes reguladores del ciclo celular, entre ellos: p27 (Kip1), p21(Cip1) y la ciclina E.

Otras acciones de interés: Se observó actividad diurética en ratas administradas con un extracto acuoso por vía oral a dosis de 41 y 166 mg/kg, y utilizando *furosemida* como control positivo (Carmago *et al.*, 2004). El extracto acuoso mostró una acción relajante del músculo liso en el útero, lo cual explicaría la utilización de esta especie como agente estrogénico durante el parto en algunas partes de África (Frida *et al.*, 2007).

Toxicología - Efectos adversos

No se reportaron casos de intoxicación en humanos, siendo esta, en líneas generales, una planta muy bien tolerada. El extracto acuoso no demostró actividad tóxica ni genotóxica en concentraciones de 0.05 y 0.025 ml en 3 cepas diploides y haploides de *Aspergillus nidulans* (De la Torre *et al.*, 1989). Tests de citotoxicidad *in vitro* por lisis de hematíes con extractos acuosos y metanólicos de *B. pilosa* cul-

tivada, mostraron 100% de viabilidad celular en las muestras testeadas (Carvalho *et al.*, 1997). Un estudio realizado con el objeto de establecer la capacidad de las infusiones de provocar daño oxidativo al ADN y mutagenicidad *in vitro* sugiere que su uso sería relativamente inocuo (Costa *et al.*, 2008).

Contraindicaciones

La decocción de hojas o planta entera no debe ser empleada durante el embarazo por poseer efectos oxíticos (Noumi *et al.*, 1999).

Status legal

Especie reconocida para uso medicinal humano por el Ministerio de Salud de Cuba (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 5 g en medio litro de agua hirviendo ó 10 g en un litro. Colar. Tomar 2-3 tazas por día.

Colutorio: La misma infusión en forma de gargarimos o buches en casos de aftas, anginas y odontalgias.

Referencias

- Alarcón-Aguilar F, Román-Ramos R, Flores-Sáenz J, Aguirre-Garcia F. Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother Res.* 2002; 16: 383-386.
- Álvarez A, Quintero M, Cuevas M. Influencia de extractos de *Bidens pilosa* a partir de hojas y tallos en la ulcerogénesis experimental en ratas. *Rev Cubana de Farmacia* 1984; 18: 143-150.
- Álvarez A, Robaina Y, Sánchez E, Cuevas Guerrero M. Efecto antiulcero de una solución viscosa oral a partir de un extracto de *Bidens pilosa* en ratas. *Rev Cubana de plantas medicinales* 1996; 1: 25-29.
- Álvarez A, Pomar F, Sevilla J, Montero M. Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Sch. Bip. *J Ethnopharmacol.* 1999; 67: 333-340.
- Arorim A de, Borba H, Silva W de. Ação anti-helmíntica de plantas. *Rev Brasil Farmacia* 1987; 68: 64-70.
- Bárzaga P, Tillán J, Carrillo C. Informe farmacológico del estudio dosis respuesta de la actividad antiulcerosa del extracto acuoso de *Bidens pilosa* L. La Habana (Cuba): CIDEM, 2001.
- Bondareko A, Petrenko G, Aizenman B, Evseenko O. Antimicrobial properties of phenylheptatriyne a poliacetylene antibiotic. *Mikrobiol Zh* (Kiev). 1985; 47: 81-83.
- Brandão M. Plantas daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. Ciencia das Plantas daninhas. Londrina (Brasil). 1993; 1: 3-10.
- Brandao M, Krettli A, Soares L, Nery C, Marinuzzi H. Antimalarial activity of extracts and fractions from *Bidens pilosa* and other species (Asteraceae) correlated with the presence of acetylene and flavonoids compounds. *J Ethnopharmacol.* 1997; 57: 131-138.
- Bronfen E, Oliveira C, Campos A, Pires H. Ação dos extratos vegetais sobre o *Triatoma infestans*. XII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil, Curitiba, 1992.
- Camargo M, Berdeja B, Miranda G. Diuretic effect of the aqueous extract of *Bidens odorata* in the rat. *J Ethnopharmacol.* 2004; 95: 363-366.
- Carvalho E, Kuster R, Gilbert B, Soares R, *et al.* Pharmacological and toxicological evaluation of cultivated *Bidens* spp. extracts. Resumos da 3ª Jornada Paulista de Plantas Medicinais, Campinas, Brasil, 1997; 225.
- Carvalho E, Sales M, Costa P, Van de Kamp A, Carvalho J. Study of the anti-inflammatory activity of extracts of cultivated *Bidens pilosa*. *Boll Chim Farm.* 1999; 138: 2.
- Chang S, Chang C, Chiang Y, Hsieh R, *et al.* Polyacetylenic compounds and butanol fraction from *Bidens pilosa* can modulate the differentiation of helper T cells and prevent autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Planta Med.* 2004; 70: 1045-1051.
- Chang J, Chiang L, Chen C, Liu L, *et al.* Antileukemic activity of *Bidens pilosa* L. var. *minor* (Blume) Sherff. and *Houttuynia cordata* Thunb. *Am J Chin Med.* 2001; 29: 303-312.
- Chang C, Kuo H, Chang S, Chiang Y, *et al.* The distinct effects of a butanol fraction of *Bidens pilosa* plant extract on the development of Th1-mediated diabetes and Th2-mediated airway inflammation in mice. *J Biomed Sci.* 2005; 12: 79-89.
- Chiang YM, Chang CL, Chang SL, Yang WC, Shyur L. Cytopiloyne, a novel polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, functions as a T helper cell modulator. *J Ethnopharmacol.* 2007; 110: 532-8.
- Chien S, Young P, Hsu Y, Chen C, *et al.* Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan. *Phytochemistry* 2009; 70: 1246-54.
- Chin H, Lin C, Tang K. Anti-inflammatory activity of Taiwan folk medicine "ham-hong-chho" in rats. *Am J Chin Med.*

- 1995; 23: 273-278.
- Chin H, Lin C, Tang K. The hepatoprotective effects of Taiwan folk medicine ham-hong-chho in rats. *Am J Chin Med.* 1996; 24: 231-240.
 - Chiang L, Chang J, Chen C, Ng L, Lin C. Anti-Herpes simplex virus activity of *Bidens pilosa* and *Houttuynia cordata*. *Am J Chin Med.* 2003; 31: 355-362.
 - Correa M. Dicionário das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984; 2: 59.
 - Costa R de J, Diniz A, Mantovani M, Jordão B. In vitro study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays. *J Ethnopharmacol.* 2008; 118: 86-93.
 - Craveiro A., Silveira E. *Óleos Essenciais de Plantas Medicinais do Nordeste*. Fortaleza (Brasil): UFC, 1981.
 - De la Torre R, García S, Alvarez S, Quintero M, Alvarez A. Toxicidad y genotoxicidad de un extracto de *Bidens pilosa* con *Aspergillus nidulans*. *Rev Biología* 1989; 3: 121-129.
 - Di Stasi L, Hiruma Lima C. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. San Pablo(Brasil): UNESP, 2002; 480-481.
 - Dimo T, Kamany A, Bopelet M, Rakotonirina S. Attenuation and prevention of salt-induced and spontaneous hypertension by the aqueous leaf extract of *Bidens pilosa*. *Phytomedicine* 1996; 3: 93.
 - Dimo T, Nguelefack T, Tan P, Yewah M, et al. Possible mechanisms of action of the neutral extract from *Bidens pilosa* L. leaves on the cardiovascular system of anaesthetized rats. *Phytother Res.* 2003; 17: 1135-1139.
 - Dimo T, Rakotonirina S, Kamgang R, Tan P, et al. Effects of leaf aqueous extract of *Bidens pilosa* on KCl- and norepinephrine-induced contractions of rat aorta. *J Ethnopharmacol.* 1998; 60: 179-182.
 - Dimo T, Rakotonirina S, Tan P, Azay J, et al. Leaf methanol extract of *Bidens pilosa* prevents and attenuates the hypertension induced by high-fructose diet in Wistar rats. *J Ethnopharmacol.* 2002; 83: 183-191.
 - Esquivel H, Nievas Vivas A. Usos medicinales de las plantas de la cuenca alta del río Combeima de Ibagué. Resumen P-353-367. Simposio sobre Plantas Medicinales y Aromáticas. Universidad de Antioquia, Colombia, 2003.
 - Frida L, Rakotonirina S, Rakotonirina A, Savineau JP. In vivo and in vitro effects of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) leaf aqueous and ethanol extracts on primed-oestrogenized rat uterine muscle. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2007; 5: 79-91.
 - García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, Cáceres A (Ed.), 2000.
 - Graham K, Graham E, Towers G. Cercaricidal activity of phenylheptatriyne and alfa-terthienyl, naturally occurring compounds in species of Asteraceae. *Can J Zool.* 1980; 58: 1955-8.
 - Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
 - Horiuchi M, Wachi H, Seyama Y. Effects of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff on experimental gastric lesion. *J Nat Med.* 2010; 64: 430-5.
 - Hsu Y, Lee T, Chang C, Huang Y, Yang W. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract. *J Ethnopharmacol.* 2009; 122: 379-83.
 - Jager A, Hutchings A, van Staden J. Screening of Zulu medicinal plants for prostaglandin-synthesis inhibitors. *J Ethnopharmacol.* 1996; 52: 95-100.
 - Khan M, Kihara M, Omoloso A. Anti-microbial activity of *Bidens pilosa*, *Bischofia javanica*, *Elmerilla papuana* and *Sigesbekia orientalis*. *Fitoterapia* 2001; 72: 662-665.
 - Kumari P, Misra K, Sisodia B, Faridi U, et al. A promising anticancer and antimalarial component from the leaves of *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 2009; 75: 59-61.
 - Kvieckinski M, Felipe K, Correia J, Ferreira E, et al. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects. *Libyan J Med.* 2011; 18, 6. doi: 10.3402/ljm.v6i0.5651.
 - Kvieckinski M, Felipe K, Schoenfelder T, de Lemos Wiese L, et al. Study of the antitumor potential of *Bidens pilosa* (Asteraceae) used in Brazilian folk medicine. *J Ethnopharmacol.* 2008; 117: 69-75.
 - Lahitte H, Hurrel J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
 - Lastra Valdés H, Ponce de León Rego H. *Bidens pilosa*. *Revista Cubana Plant Med.* 2001; 1: 28-33.
 - Mantilla J, Sanabria A. Actividad antibacteriana de plantas superiores colombianas. *Rev Colomb Cs Quím Farmac.* 1985; 4: 25-33.
 - Martínez Crovetto R. Plantas reguladoras de la fecundidad utilizadas en la medicina popular del nordeste argentino. *Parodiana* 1981; 1: 97-117.
 - Marzocca A. *Vademécum de malezas medicinales de la Argentina*. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1998.

- Mirvish S, Salmasi S, Lawson T, Pour P, Sutherland D. Test of catechol, tannic acid, Bidens pilosa, croton oil and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-N-amylnitrosamine. *J Natural Cancer Inst.* 1985; 74: 1283-1290.
- Nakama S, Ishikawa C, Nakachi S, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia effects of *Bidens pilosa*. *Int J Oncol.* 2011; 38: 1163-73.
- Nakama S, Tamaki K, Ishikawa C, Tadano M, Mori N. Efficacy of *Bidens pilosa* Extract against Herpes Simplex Virus Infection In Vitro and In Vivo. *Evid Based Complement Alternat Med.* 413453. Epub 2012 Feb 28.
- N'Dounga M, Balansard G, Baradjamian A. Study on *Bidens pilosa*. Identification and antiparasitic activity of 1-phenyl-1,3,5-heptatriyne. *Plant Med Phytother.* 1983; 17: 64-75.
- Nickell L. Antimicrobial activity of vascular plants. *Economic Botany* 1959; 13: 281-318.
- Noumi E, Houngue F, Lontsi D. Traditional medicines in primary health care. *Fitoterapia* 1999; 70: 134-139.
- Noumi E, Dibakto T. Medicinal plants used for peptic ulcer in the Bangante region, western Cameroon. *Fitoterapia* 2000; 71: 406-412.
- Oliveira F, Andrade-Neto V, Krettli A, Brandao M New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 2004 ; 93: 39-42.
- Pereira R, Ibrahim T, Lucchetti L, da Silva A, Gonçalves de Moraes. Immunosuppressive and anti-inflammatory efects of methanolic extract and polyacetylene isolated from *Bidens pilosa*. *Immunopharmacology* 1999; 43: 31-37.
- Rabe T, van Staden J. Antibacterial activity of South African plants used for medicinal purposes. *J Ethnopharmacol.* 1997; 56: 81-87.
- Rondina R, Coussio J. Estudios fitoquímicos de plantas argentinas (I). *Rev Inv Agropecuarias.* INTA, Argentina, 1969; 6: 351-366.
- Sarg T, Ateya A, Farrag N, Abbas F. Constituents and biological activity of *Bidens pilosa* grown in Egypt. *Acta Pharm Hung.* 1991; 61: 317-323.
- Sarker S, Bartholomew B, Nash R, Robinson N. 5-O-methylhoslundin: an unusual flavonoid from *Bidens pilosa* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol.* 2000; 28: 591-593.
- Simoes E, Velasco A, Araújo G, Rocha L, et al. Avalidaçao da atividade antimicrobiana de *Bidens pilosa*. I Congreso Internacional Fito 2000, Lima, Perú.
- Sundararajan P, Dey A, Smith A, Doss AG, et al. Studies of anticancer and antipyretic activity of *Bidens pilosa* whole plant. *Afr Health Sci.* 2006; 6: 27-30.
- Suzigan M, Battocchio A, Coelho K, Coelho C. An aqueous extract of *Bidens pilosa* L. protects liver from cholestatic disease: experimental study in young rats. *Acta Cir Bras.* 2009; 24: 347-52.
- Tan P, Dimo T, Dongo E. Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol.* 2000; 73: 415-421.
- Téllez C, Barrero R. Comprobación de la actividad hipoglucemiente por vía oral de *Bidens pilosa*. Tesis. Dpto. Farmacia, Facultad de Ciencias Universitarias. Santa Fe de Bogotá, 1989.
- Tobinaga S, Sharma M, Aalbersberg W, Watanabe K, et al. Isolation and identification of a potent antimalarial and antibacterial polyacetylene from *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 2009; 75: 624-8.
- Ubillas R, Méndez C, Jolad S, Luo J, et al. Antihyperglycemic acetylene glucosides from *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 2000; 66: 82-83.
- Vásquez C de, Geler M. Revisão Farmacognóstica do picao (*Bidens pilosa*). *Arq Bras Med.* 1986; 60: 107-108.
- Wang R, Wu QX, Shi Y. Polyacetylenes and flavonoids from the aerial parts of *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 2010; 76: 893-6.
- Wat C, Biswas R, Graham E, Bohm L, Towers G. U.V.-mediated cytotoxic activity of phenylheptatriyne from *Bidens pilosa*. *J Nat Prod.* 1979; 42: 103-111.
- Watt J, Breyer Brandwijk M. *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa.* 2 ed. Edinburgh/London: E & S, Livingstone Ltd., 1962.
- Wu L, Chiang Y, Chuang H, Wang S, et al. Polyacetylenes function as anti-angiogenic agents. *Pharm Res.* 2004; 21: 2112-2119.
- Yang H, Chen S, Chang N, Chang J, et al. Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. *Food Chem Toxicol.* 2006; 44: 1513-21.
- Yuan LP, Chen FH, Ling L, Dou PF, et al. Protective effects of total flavonoids of *Bidens pilosa* L. (TFB) on animal liver injury and liver fibrosis. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116: 539-46.

Anacahuita

Nombre Científico: *Blepharocalyx salicifolius* (H.B.K.) O. Berg.

Familia: Myrtaceae.

Nombres populares:

Español: *anacahuita* (Argentina), *arrayán*, *arrayán de las islas* (Uruguay).

Portugués: *mурто*, *camboim*, *guabirona*, *batinga* (Brasil).

Sinonimias: *B. salicifolius* var. *tweediei* (Hook. & Arn.) D. Legrand; *Blepharocalyx amarus* O. Berg; *E. tweediei* Hook. & Arn. *B. depauperatus* (Cambess.) O. Berg; *B. ellipticus* (Hook. & Arn.) O. Berg; *B. lanceolatus* O. Berg; *B. tweediei* (Hook. et Am.) Berg var. *tweediei*; *Eugenia depauperata* Cambess.; *E. elliptica* Hook. & Arn.



Resumen

Blepharocalyx tweediei (Mirtáceas) es un árbol de mediano tamaño que crece en los bosques ribereños de la Cuenca del Plata, en Argentina, Uruguay y sur del Brasil. Conocido por el nombre vulgar de *anacahuita*, sus hojas son ampliamente utilizadas en el tratamiento de afecciones respiratorias así como también en otras dolencias. Sin embargo, y a pesar de la amplia difusión de su uso, la *anacahuita* no ha sido sujeto de estudios farmacológicos de relevancia. Un análisis exhaustivo del aceite esencial indica que el mismo podría estar involucrado en las propiedades antitusivas que se le atribuyen.

Summary

Blepharocalyx tweediei (Myrtaceae) is a medium sized treelet that grows by the riverbanks of the Plate River basin in Argentina, Uruguay and Southern Brazil. Known by the common name of *anacahuita*, the leaves are reputed as a treatment of respiratory diseases, amongst others. However, and in spite of its widely accepted medicinal use, the pharmacological properties of *anacahuita* have not been studied to date. From a phytochemical point of view, the essential oil has been fully characterised, and could be involved in the anti-cough properties claimed for this species.

Descripción botánica

Árbol de 5-12 metros de alto, de corteza rugosa, no dehiscente y tronco de hasta 40 cm de diámetro; hojas glabras, lanceoladas, largamente atenuando-aguzadas hasta el ápice muy agudo: hacia la base un poco más anchas, olor gomenolado (cuando verdes) y una longitud de 4-8 cm por 0,8-1,2 cm de ancho. Pecíolos de 2-4 mm. Inflorescencias axilares débiles, en dícasio de 3-7 flores con las flores centrales sésiles. Cuatro sépalos redondeados, dispuestos en dos verticilos, fimbriados; cuatro pétalos fimbriados. Los frutos se presentan como bayas globosas, rojizas, de unos 8 mm de diámetro, desprovistas de sus sépalos y con el ápice más o menos cuadrangular, apenas cóncavo. Contienen 4 semillas en su interior. Presentan sabor muy resinoso y son apreciadas por algunas aves (Cabrera, 1965).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende unas 15 especies que habitan la región austral de Sudamérica. La *anacahuita* crece en las zonas intermedias del bosque ribereño, así como en las laderas altas de los montes serranos en el Uruguay. También en suelos arenosos de Uruguay, Argentina y Brasil. En Argentina es muy común en las selvas marginales de la rivera platense, así como en el Delta del Paraná, siendo una de las principales especies nativas que conforman este tipo de ecosistema (Lahitte *et al.*, 1999).

Agrotecnología del cultivo

Se cultiva como ornamental, multiplicándose por semillas, las cuales se siembran una vez recogidas, en mantillo y a la sombra. Su crecimiento es lento (Lahitte, 1999).

Adulteraciones

En la práctica casi no las hay. Pueden existir confusiones de nomenclatura como sucede en Uruguay, donde se le asigna el nombre de anacahuita a *Schinus molle*; o bien con otras especies de *Blepharocalyx* del norte del país (*horco molle*, por ejemplo). Con el fin de contribuir a la caracterización de *B. salicifolius*, se estudió la anatomía foliar y se hicieron recuentos de cavidades secretoras foliares y mediciones en hojas de individuos con frutos rojos y de otros con frutos anaranjados provenientes de dos localidades de Argentina. Si bien se hallaron diferencias significativas en el número de glándulas, los otros rasgos anatómicos no revelaron diferencias entre las formas estudiadas, por lo que dicho carácter no sería suficiente para considerarlas como entidades separadas. El tamaño de las hojas y la densidad de cavidades secretoras varió con el origen geográfico del material, mientras que para un mismo sitio los individuos con frutos rojos tuvieron más cavidades que los de fruto naranja (Mantese y Montaldo, 2002).

Parte utilizada

Se emplea la hoja.

Historia

A pesar de ser un género sudamericano, el nombre popular *anacahuita* derivaría del vocablo náhuatl “*anatlquahuitl*” = árbol del papel, nombre asignado a un árbol mexicano cuya corteza era destinada a la producción de papel. De estos mismos árboles se obtenía un bálsamo medicinal que contribuía a combatir diversos trastornos respiratorios (Lahitte et al., 1999)

Usos etnomedicinales

En Argentina indican que la parte útil de la *anacahuita* la constituyen especialmente las hojas, que contendrían principios antisépticos y balsámicos, siendo muy indicadas en cocimiento para las afecciones de las vías respiratorias, tos, resfrios y dolores de garganta (Ratera y Ratera, 1980). En el Uruguay se prepara un té de sabor agradable, empleando 4-5 hojas por taza. También se acostumbra colocar sus frutos en bebidas alcohólicas, obteniéndose un aperitivo de muy apreciado sabor, el cual además resulta un buen tónico. Está indicado para el tratamiento de afecciones estomacales e indigestiones, como antidiarreico y astringente, en dispepsias, trastornos hepáticos, resfrios, tos, catarros y en el secado y desinfección de llagas. También se mencionan sus propiedades antirreumáticas (Resico, 2001). En Brasil se usan las hojas en el área de Rio Grande do Sul como astringente externo, en el

tratamiento de la diarrea, leucorrea, uretritis y prolapso rectal (Mors et al., 2000).

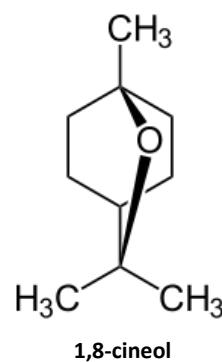
Otros usos

Además de su uso medicinal, se menciona el potencial de esta especie en la producción de madera fina, como alimento y ornamental (Resico, 2001). La madera es útil también como leña y carbón, y se caracteriza por ser pesada (peso específico entre 0.768-0.800 kg/dm³), con textura fina y veteado suave (Lahitte et al., 1999).

Constitución química

A excepción del aceite esencial de las partes aéreas (en especial las hojas), es muy poco lo que se conoce sobre el resto de los constituyentes químicos de *B. salicifolia*.

Aceite esencial: El rendimiento promedio fue de 0,52 % (p/p) calculado sobre material seco (partes aéreas) proveniente de ejemplares de Uruguay. Se menciona la presencia de 54 componentes, destacando: 1,8-cineol (55.7-62.7%), óxido de cariofileno (4.1%), a-terpineol (3.9 – 4.1%), a-pineno (3,7%), d-terpineno (3,8%), etc. También se identificaron 18 sesquiterpenos (Dellacasa et al. 1997; Bandoni, 2002). Los resultados obtenidos en este estudio difieren a los observados en muestras obtenidas de ejemplares argentinos en los cuales se identificó la presencia de verbenol, verbenona, mirtenal, carvona, elimicina y acetol (Fester et al., 1961; Taliensi et al., 1984). Ejemplares brasileros mostraron una composición también diferente, totalizando 42 componentes entre los que destacan: 1,8-cineol (25,2%), linalool (20,4%) y b-cariofileno (22.9%). (Limberger et al., 2001)



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos realizados con esta especie son muy escasos. Uno de los primeros ensayos efectuados con *B. salicifolius* reveló una discreta actividad citotóxica del extracto acuoso de las hojas

en el carcinoma ascítico experimental de Ehrlich (Masotta, 1965). Estudios efectuados con ejemplares de Argentina no hallaron actividad antimicrobiana *in vitro* en los extractos acuosos de las hojas frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993), y *Salmonella typhi* (Pérez y Anesini, 1994). Por el contrario, estudios similares efectuados con ejemplares brasileños hallaron una muy buena actividad inhibitoria *in vitro* del extracto acuoso de hojas secas frente a *E. coli*. En tanto, el extracto díclorometano mostró ser activo *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente y *Bacillus subtilis* (Vivot *et al.*, 2006). Por su parte, el extracto acuoso de las hojas frescas demostró inhibir la acción contráctil de la acetilcolina en musculatura intestinal (Limberger *et al.*, 2001). Probablemente la actividad beneficiosa asignada a esta especie sobre aparato respiratorio, radique en la composición de su aceite esencial, en especial en su rico contenido en 1,8 cineol, el cual se encuentra en especies de reconocida actividad en dicho aparato tales como *Eucalyptus globulus* y *Melaleuca alternifolia* (Alonso, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

La información de uso tradicional indica que su empleo no presentaría efectos adversos. La DL_{50} del cineol en ratas por vía oral es de 3.480 mg/k, por

lo que se considera que la especie tiene un amplio margen terapéutico. No obstante el aceite esencial es neurotóxico en altas dosis (en estado puro), pudiendo ocasionar crisis epileptógenas. Asimismo se ha observado en ratas que tras su aplicación por vía externa (en estado puro) puede generar edema inflamatorio con incremento de mastocitos perifocales (Santos y Rao, 1997).

Contraindicaciones

No se reportaron hasta el momento.

Formas galénicas

Decocción: Hojas al 5%, indicado en afecciones estomacales e indigestiones en general. Hojas al 10%, indicada como antidiarréico (astringente). Con este mismo fin, la decocción de raíz al 1%, dejando en remojo una noche e hirviendo durante 10-15 minutos. En trastornos digestivos se suele emplear además el cocimiento del fruto junto al de la pitanga (*Eugenia uniflora*), bebiéndose en forma de copitas posprandiales. Para problemas respiratorios (resfriados, tos) la decocción de hojas al 20% (bien caliente y con miel). (Lifchitz, 1974). En uso externo se emplea la decocción de hojas (50 g/l) para tratar caída del cordón umbilical, secado y desinfectado de llagas (Da Fonseca, 2004).

Referencias

- Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Bandoni A (Ed.). Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. 2 ed. Convenio Andrés Bello CYTED. Subprograma IV. 2002.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo IV. Buenos Aires: INTA, 1965.
- Da Fonseca Z. Murto (*Blepharocalyx salicifolius*). www.plantamedica.com.br 4 de setiembre de 2004.
- Dellacasa E, Lorenzo D, Mondello L, Dugo P. Uruguayan Essential Oils. Part IX. Composition of leal oil of *Blepharocalyx tweediei* (Hook. et Am.) Berg var. *tweediei* (Myrtaceae). *J Essent Oil Res* 1997; 9: 295-298.
- Dellacasa E, Lorenzo D, Paz D, Bayce D, et al. Estudio comparativo de composición de aceites esenciales de *Myrcianthes cisplatensis* y *Blepharocalyx tweediei*. Abstract P-276. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. (WOCMAP II). Mendoza, Argentina, 10-15 nov 1997.
- Fester G et al. Aceites esenciales de la República Argentina. Córdoba: Academia Nacional de Ciencias, 1961; 62-63.
- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles Rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía práctica de Botánica medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Limberger R, Sobral M, Zuanazzi J, Moreno P, et al. Biological activities and essential oil composition of leaves of *Blepharocalyx salicifolia*. *Int J Pharmacogn.* 2001; 39: 308-311.
- Mantese A, Montaldo N. Contribución a la anatomía foliar de *Blepharocalyx salicifolius* (Myrtaceae). *Soc Arg Bot.* 2002; 37: 167-170.
- Masotta A. Búsqueda de sustancia antitumorales en vegetales superiores. *Prensa Méd.* 1965; 52: 2453-2470.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol.* 1994; 44: 41-46.
- Ratera L, Ratera M. Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Resico C. Análisis de la información sobre productos forestales no madereros en Uruguay. Proyecto de información y análisis para el manejo forestal sostenible: integrando esfuerzos nacionales e internacionales en 13 países tropicales en America Latina (GCP/RLA/133/EC) Santiago del Estero: FAO-CEE, 2001.
- Santos F, Rao V. Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1,8 cineole, the main constituent of eucalyptus and rosemary oils. *Eur J Pharmacol.* 1997; 331: 253-258.
- Talenti E, Thaer H, Ubiergo G. Constituents of the essential oil of *Blepharocalyx tweediei*. *J Nat Prod* 1984; 47: 905-906.
- Vivot E, Muñoz J, Herrero I, Dragán A, Sequin C. Antimicrobial activity of dichloromethane extracts of eleven plants from the flora of Entre Ríos (Argentina). *Pharmacologyonline* 2006; 3: 845-9.

Atamisque

Nombre Científico: *Atamisquea emarginata* Miers ex Hook et Arn

Familia: Caparidaceae.

Nombres populares:

Español: *atamisque, mata negra, mata gusanos, altamisque, leña hedionda.*

Sinonimias: *Capparis atamisquea* O. Kuntze.



Resumen

El atamisque (*Atamisquea emarginata* – Caparidaceae) es una planta medicinal sudamericana poco estudiada hasta el presente. Popularmente se emplea para combatir problemas digestivos. Desde el punto de vista farmacológico, se ha demostrado que el aceite esencial posee actividad antimicrobiana, mientras que los extractos crudos tendrían propiedades repelentes y antialimentarias frente a *Sitophilus oryzae*, un típico agente fitopatógeno en cultivos cerealeros.

Abstract

Atamisque (*Atamisquea emarginata* – Caparidaceae) is a South American medicinal plant that has been subject to very few studies in the past. Its most important traditional use is in the treatment of digestive disorders, although earlier pharmacological studies have mostly focused on the antibacterial activity of the essential oils, and on the insect repellent and antifeedant activity of the crude extracts, the later against *Sitophilus oryzae*, a common pest to stored grains and other food products.

Descripción botánica

Pequeño árbol o arbusto de 3 metros de altura, rígido, erecto, de tallos cilíndricos de 2-5 mm de diámetro, corteza color verde-amarillento, ramaje denso y espinoso. Hojas pequeñas alternas, enteras, simples, oblongas o linear-oblongas, glabras, brevemente pecioladas, de color verde oscuro en el haz, y grisáceas, densamente pubescentes, en el envés. Las flores son vistosas, en número de 1 a 4, hermafroditas, zigomorfas, con cuatro sépalos desiguales, 2 exteriores cóncavos y 2 interiores más pequeños, espatulados; agrupadas en inflorescencias, y dispuestas generalmente de a dos en el ápice de las ramitas. La floración acontece en primavera. El fruto es una baya ovoidal, con pelos escamosos, semicarnosa, estipitada, de 5-8 mm de largo por 3-5 mm de diámetro, con 1 o 2 semillas en su interior (Cabrera, 1967, Ragonese y Milano, 1984).

común en los bosques xerófilos del Parque Chaqueño occidental y el Monte. Tiende a formar matorrales, siendo característico el olor desagradable que emiten prácticamente todas las partes de la planta (Ragonese y Milano, 1984; Herbología, 2007).

Agrotecnología del cultivo

Esta especie se aprovecha a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres. No obstante, se la puede cultivar a partir de semillas o esquejes. La recolección se hace sobre todo durante la primavera. En lo que respecta a la reproducción, la misma se logra a partir de semillas o esquejes. Se la puede sembrar en pequeñas macetas o en vivero para posteriormente transplantarla. No requiere de cuidados especiales. La época de siembra puede ser en otoño, protegiendo las plántulas de fríos intensos, o bien, a fin de invierno, y principios de primavera. Requiere suelos ligeros y soleados (Herbología, 2007).

Adulterantes

No han sido descriptos.

Distribución geográfica - Ecología

El atamisque crece desde México hasta Bolivia y Argentina. En Argentina se la encuentra espontánea en casi todas las provincias, hasta Río Negro; siendo

Historia

Los indios Ranqueles de la región pampeana de Argentina le llamaban a esta especie *trauvue* y la empleaban como antirreumático, vermífugo y contra los resfrios (Steibel, 1997). Hyeronimus (1882) se refería a ella: “*De las hojas cáusticas se hace uso para destruir los gusanos de las heridas de los animales; los gajos se usan para baños en casos de ataques apopléticos y también contra los dolores de huesos; su infusión sirve para curar la clorosis de las niñas.*”

Parte utilizada

Popularmente se emplean las hojas, ramitas y ramas.

Usos etnomedicinales

La infusión de hojas se emplea en Argentina como digestivo y antiácido estomacal (Ratera y Ratera, 1980). Los frutos y hojas se recomiendan en Córdoba como antirreumático (Núñez y Cantero, 2000). El té hecho con ramitas y hojas se recomienda en la provincia de Santiago del Estero contra las enfermedades hepáticas (Carrizo *et al.*, 2005), mientras que en Formosa la decocción de la parte aérea sería vermífuga (Scarpa, 2002).

Solá (1942) refiere que en las zonas serranas del país se utilizan las ramitas calentadas sobre ceniza y aplicadas sobre la parte enferma mejoran los “aires” y dolores reumáticos. Agrega que se emplea el cocimiento de gajos tiernos para combatir la clorosis o anemia de las niñas y, que la infusión del follaje destruye las larvas de los animales “embichados”, de lo que se desprende su nombre popular de “mata gusanos”.

Otros usos

Los frutos son comestibles. La madera de atamisque es blanda, de color amarillo y de casi ningún valor industrial. El ganado vacuno durante el invierno come de su follaje (Ragonese y Milano, 1984). En tanto Boelcke (1989) menciona a este especie con un potencial ornamental y describe que las ramas y hojas incineradas producen un humo útil como repelente de insectos. En ese sentido, en el norte de Argentina acostumbran mezclar las vainas de algarrobo almacenadas en el troje con ramas de *atamisque*, como repelente de gorgojos (Roig, 2001).

Composición química

La especie ha sido escasamente estudiada desde el punto de vista fitoquímico. Domínguez (1928), describió un glucósido que, por acción fermentativa probablemente de la *mirosina*, da origen a un *senevol*. Se ha descripto la presencia de aceite esencial (Ceruzzi y Abraham, 1982).

Acciones farmacológicas

El aceite esencial de *Atamasquea emarginata* demostró ejercer poder antiséptico *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Candida albicans*. El estudio determinó que existe una neta diferencia de acción según el germen sobre el que actúe, siendo mucho más activo para bacterias que para hongos, y entre las primeras, para un germen gramnegativo que para uno grampositivo (Ceruzzi y Abraham, 1982).

Un estudio evaluó la propiedad repelente y antialimentaria de un extracto crudo (en etanol, clorofórmico y hexano) de hojas, tallos y frutos de atamisque, sobre *Sitophilus oryzae* (L.), un fitopatógeno de cultivos de varios cereales. Para el extracto se determinó el coeficiente de disuasión total, en tanto que para las pruebas de repelencia se utilizaron papeles de filtro separados en dos mitades iguales; midiéndose los porcentajes de repelencia. Se observó un significativo efecto antialimentario en el extracto de atamisque (superior al de jarilla = *Larrea divaricata*), y de los de hojas o tallos sobre los frutos. El extracto de mayor efecto antialimentario fue el etanólico de tallos, seguido por los extractos etanólico y clorofórmico de hojas. Se observó actividad repelente sobre *S. oryzae* en el extracto clorofórmico de hojas, en tanto resultó moderado en el caso del extracto hexánico de hojas (Viglianco *et al.*, 2006).

Toxicología - Efectos adversos

No se han reportado.

Contraindicaciones

No hay datos.

Formas galénicas

Infusión: 20 g/l de hojas. Una taza antes de cada comida principal (Lifchitz, 1968).

Referencias

- Boelcke O. Plantas vasculares de la República Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1989; 145-369.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Colección Científica del INTA. Parte III: Piperáceas a Leguminosas. Buenos Aires. INTA, 1967; 279-280.
- Carrizo E del V, Palacio M, Roic L. Uso medicinal de algunas especies nativas en Santiago del Estero. Dominguezzia 2005; 21 (1): 25-32.
- Ceruzzi F, Abraham A. El aceite esencial de atamisque (*Atamisquea emarginata* M.) y su poder antiséptico. Rev Fac Cs Méd. (Córdoba). 1982; 40(1/2):18-25.
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Buenos Aires: Peuser, 1928; 94-433.
- Herbotecnia. Plantas autóctonas: Atamisque. En: www.herbotecnia.com.ar (09-07-2007).
- Hieronymus G. Plantae Diaphoricae Florae Argentineae. Buenos Aires: Kraft, 1882; 31-404.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía Práctica de Botánica medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica 1968.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del sur de la provincia de Córdoba. Río Cuarto (Córdoba): Fundación Universidad Nacional de Río Cuarto, 2000; 51.
- Ratera E, Ratera MO. Plantas de la flora Argentina empleadas en Medicina popular. 1 ed. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 98-189.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Ed. Acme, 2da. Ed., T. II, Fasc. 8-2. 1984; 141-413.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad de Cuyo. EDIUNC, 2001; 63.
- Scarpa G. Plantas empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. Dominguezzia 2002; 18 (1): 36-50.
- Solá W. Árboles y arbustos de Córdoba. Córdoba (Argentina): Estrada, 1942; 55-97.
- Steibel P. Nombres y usos de las plantas aplicados por los indios Ranqueles de La Pampa (Argentina). Rev Fac Agron. (Univ Nac La Pampa) 1997; 9: 1-40.
- Viglianco A, Novo R, Cragnolini C, Nassetta M. Actividad biológica de extractos crudos de *Larrea divaricata* Cav. y *Capparis atamisquea* Kuntze sobre *Sitophilus oryzae* (L.). Agriscientia 2006; 23 (2): 83-89.

Azota caballos

Nombre Científico: *Luehea divaricata* Mart.

Familia: Tiliaceae.

Nombres populares:

Español: *azota caballos, sota caballo, caibotí, azota caballo, Francisco Alvarez, árbol de San Francisco.*

Portugués: *açoita cavalo, ivitinga, caoueti, pau-de-canga, estribeira, pau-de-estribo, ibatingui*

Guaraní: *ka'a oveti, iba tinuí, ivá tigy.*



Resumen

Luehea divaricata (Tiliáceas) es una árbol conocido por el nombre común de azota caballos, distribuyéndose a lo largo de la Cuenca del Río de la Plata, fundamentalmente en el noreste y Mesopotamia argentina, Paraguay y Brasil, donde forma parte de la Mata Atlántica. Si bien el azota caballos posee diversos usos medicinales, los estudios farmacológicos en esta especie son escasos. Destaca la presencia en las hojas de un alto contenido de manganeso (lo cual cubriría las necesidades diarias de la dieta en el hombre), así como algunas investigaciones en el campo de la microbiología, en especial en lo que respecta a su acción sobre dermatofitos.

Summary

Luehea divaricata (Tiliaceae), also known by the vernacular name of azota caballos, is widely distributed throughout the Plate River basin, mostly in the Northeastern areas of Argentina, Paraguay, and the "Mata Atlántica" in Brazil. Although this species is used as medicinal in several ways, the pharmacological studies in *L. divaricata* are rare. The leaves have been reported to contain high concentrations of manganese, thus covering the human body needs. Some studies have also describe antimicrobial activity in the extracts, principally over the dermatophytic flora.

Descripción botánica

Árbol o arbusto caducifolio, de 5-15 metros de altura, con copa redondeada, ramaje flexible y tronco grueso de hasta 1 metro de diámetro. La superficie externa de la corteza es de color pardo grisáceo a pardo amarillento, poco rugosa y con ligeras estrías longitudinales. Hojas alternas, de corto pecíolo, simples, generalmente dentadas en su mitad superior, con el haz glabro o glabrescente de neto color verde oscuro y el envés pubescente o veloso, de color blanquecino, con tres nervios principales. Flores grandes, blancas o rosadas, solitarias, dispuestas en racimos o en panículas axilares o terminales, con largas brácteas. Cáliz con sépalos lineales, tomentosos en el dorso, de 1,5-2 cm de longitud; pétalos en número de 5, más largos que los sépalos. Androceo con numerosos estambres, siendo los exteriores estériles. Fruto en cápsula leñosa ovoidal, con 5 valvas, dehiscente en su mitad superior y conteniendo numerosas semillas

aladas. Florece en verano y fructifica en otoño (Alonso Paz *et al.*, 1992; Cabrera, 1965; López *et al.*, 1987).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Luehea* comprende unas 25 especies nativas de América tropical, de las cuales 5 crecen en Argentina. *Luehea divaricata* se encuentra en la región oriental, especialmente en el este del Chaco Húmedo (Paraguay), en alturas comprendidas entre los 0 y 500 metros s.n.m. En Argentina se localiza en las provincias de Buenos Aires (Isla Martín García), Chaco, Formosa, Mesopotamia y Santa Fe, mientras que en Brasil, forma parte de la flora de la Mata Atlántica (desde Goias hasta Rio Grande do Sul). Es muy característico de los sitios húmedos y bajos, lindante al curso de arroyos, ríos, lagunas; donde forma un gran porcentaje de los bosques. Fuera de los suelos muy húmedos, como en la selva alta, es raro encontrar esta especie heliófita (Cabrera, 1965).

Agrotecnología del cultivo

Muy empleado como ornamental, se multiplica por semillas. La especie prefiere suelos arcillosos, arenosos y húmedos. Las plantaciones a pleno sol deben ser evitadas. Se recomienda plantación mixta asociada con especies pioneras o en vegetación matricial, en fajas abiertas en capuera y plantada en líneas. Tolera medianamente las heladas.

Parte utilizada

Las flores.

Historia

Existen pocas referencias de empleo de esta especie en la antigüedad, más allá del uso de las ramas como azote de caballos, para iniciar la marcha. El término genérico *Luehea* fue impuesto en honor al botánico alemán Karl von Lühe, en tanto *divaricata* deriva del latín *divárico* que significa “en ángulo abierto”, “separado”.

Usos etnomedicinales

Se cita la infusión de las flores como sedante, la de las hojas como antiinflamatoria, y la decocción de la corteza como tónica, antidiarreica y digestiva (Alonso Paz *et al.*, 1992; Toursarkissian, 1980). En Misiones emplean las hojas en el tratamiento de resfrios y catarros, y la corteza como astringente. También en afecciones de garganta (faringitis, anginas) y fiebre (Amat y Yajía, 1998). En Brasil emplean las hojas como diurético y los tallos como antiinflamatorio y antidiarreico. La corteza y partes aéreas son empleadas externamente en forma de baños vaginales y como hemostático en heridas de piel. La corteza, por vía interna, en casos de reumatismo y disentería (Marodin, 2000; Buttura, 2003; Tanaka *et al.*, 2003). Continuando con Brasil, Mors *et al.* (2000) también mencionan el uso de la corteza y las hojas en el tratamiento de la laringitis y bronquitis. Finalmente en Paraguay emplean la flor en infusión para el tratamiento del coqueluche y la corteza en infusión como antiasmática (Basualdo *et al.*, 2004; Suárez *et al.*, 2006).

Otros usos

La madera tiene usos varios, incluyendo la fabricación de muebles, hélices de avión, cajas, embalajes, confección de contraplatas, y piezas torneadas. También se utiliza en construcción civil, hormas de calzados, piezas curvadas, instrumentos musicales, escobas, postes, durmientes, laminado, torneado, esculturas, culatas de armas de fuego, etc. De la planta también se obtienen fibras, aceite esencial, resina. Además se emplea como ornamental y como planta melífera (López *et al.*, 1987).

Constitución química

En tallos foliáceos se detectó la presencia de mucílagos, mientras que de la corteza se aislaron *polifenoles* (Hegnauer, 1973). También se identificaron *taninos*, *saponinas* y *flavonoides*, entre los que destacan *vitexina*, *flavan-3-ol*, *flavona-C-glicosilada* y *epicatequina* (Alice y Silva, 1985). En hojas y corteza se aislaron triterpenos, entre los que destaca el 3- β -p-hidroxibenzoil torméntico, una saponina (*glucopiranolsitosterol*) y compuestos fenólicos (Coletto *et al.*, 2010). Del extracto metanólico de las hojas se aisló un derivado del *ácido torméntico* (*ácido 3- β -p-hidroxibenzoil-torméntico*) y una mezcla conteniendo *ácido maslínico* (Tanaka *et al.*, 2003).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos en esta especie son escasos. Destaca la presencia de un alto contenido de *manganese* en las hojas, así como también algunas investigaciones en el campo de la microbiología:

Contenido de manganese: El estudio de la composición de nutrientes del extracto acuoso preparado a partir de las hojas (6 g de hojas frescas en 200 ml de agua desionizada) determinó una importante concentración de *manganese* (especialmente cuando la planta se recolecta en el invierno), incluso con tenores por encima de las dosis diarias recomendadas (Lacourt y Nolla, 2003). Se recuerda que el *manganese* es un elemento traza mineral necesario para la actividad cerebral, para el metabolismo proteico y glucídico, siendo cofactor en muchos procesos orgánicos (ciclo de Krebs, producción de tiroxina, producción de ácidos nucleicos, formación de glucógeno hepático, catabolismo de la urea, etc) y coadyuva en el transporte de oxígeno en los glóbulos rojos. La dosis diaria recomendada en un adulto es de 10-50 mg (Griffith, 1995).

Actividad antimicrobiana e insecticida: Extractos de esta especie demostraron una significativa actividad antifúngica *in vitro* frente a dermatofitos (Zacchino *et al.*, 1998). Por otra parte, un estudio realizado con la infusión simple de las hojas demostró inhibición mayor al 60% en el crecimiento de nematodos del género *Meloidogyne*, lo cual resulta interesante en el manejo del control de plagas agrícolas (De Almeida *et al.*, 2001). Si bien el extracto metanólico de las hojas demostró una escasa actividad inhibitoria *in vitro* (halo 8-11 mm) sobre *Micrococcus luteus*, sí en cambio se observó actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Candida albicans* (Coelho de Souza *et al.*, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: El extracto acuoso de *L. divaricata* demostró actividad mutagénica en el test de Ames (Salmonella/microsomas) con activación microsomal (Vargas *et al.*, 1991). El extracto acuoso de la corteza, evaluado en tres concentraciones diferentes (0.10, 0.30, 0.50 mg/mL), ya en forma individual o en combinación con la droga antineoplásica doxorubicina, no mostró actividad mutagénica en el test de recombinación y mutación somática (SMART/Swing) en células de *Drosophila melanogaster* (Felício *et al.*, 2011).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en ratas con el extracto etanólico en dosis de 500 mg/kg produjeron contracciones abdominales, erizamiento de pelos y muerte en el 25% de los animales testeados (Zanetti

et al., 2003). De acuerdo con este estudio y otros realizados en ratas, se sugiere que el uso continuado de extractos de esta especie puede producir daños hepáticos, renales o pulmonares (Bianchi *et al.*, 1992).

Contraindicaciones

No conocidas hasta el momento.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: A partir de las flores, al 1% (Alonso Paz, 1992).

Decocción: Corteza al 25 por mil (uso interno) y al 40-50 por mil en uso externo (Burgstaller Chiriani, 1994).

Tintura: 20 g de corteza en 100 cc. de alcohol de 60°. Diluido en agua, se toman 3-4 cucharadas de té por día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Alice C, Silva G. Phytochemical composition in vascular plants. *Cad Farm.* 1985; 1: 83
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos - Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular de la provincia de Misiones (Argentina). En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Basualdo I, Soria N, Ortiz M, Degen R. Plantas medicinales comercializadas en los mercados de Asunción y Gran Asunción. Parte 1^a. Rojasiana 2004; 6 (1): 95-114.
- Bianchi N, Koeppel C, Fernandes R. Estudo da toxicidade de *Luehea divaricata* Mart. Analise citopatologica. Anais XII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. UFP. Curitiba, Paraná. Abstract P-65. 15-17 sept 1992.
- Burgstaller Chiriani C. La Vuelta a los Vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Buttura E. Plantas Medicinais do Oeste Paranaense. Paraná: Itaipú Binacional. 2003.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Oxalidáceas a umbelíferas. Tomo IV. Buenos Aires: INTA, 1965.
- Coelho de Souza G, Haas A, Von Poser G, Schapoval E, Elisabetsky E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2004; 90: 135-143.
- De Almeida F, Araújo E, Teixeira Dias H, Pereira de Souza A, Sato A. Efeito de extratos vegetais de duas espécies da flora paraibana no controle dos nematóides das galhas. 52º Congresso Nacional de Botânica. 22-28 julio 2001. Abstract 0272.
- Felício L, Silva E, Ribeiro V, Miranda C, et al. Mutagenic potential and modulatory effects of the medicinal plant *Luehea divaricata* (Malvaceae) in somatic cells of *Drosophila melanogaster*: SMART/wing. *Genet Mol Res.* 2011; 10: 16-24.
- Griffith W. The Vitamin Fact File. 3 ed. London: Diamond Books, 1995.
- Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen. Bend 6. Basel-Stuttgart: Birkhauser Verlag, 1973.
- Lacourt L, Nolla D. Índice de nutrientes no extrato aquoso de açoita-cavalo, cancorosa, capim-cidreira e guaçatonga, nas estações do ano. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Abstract P-199. Itajaí, SC (Brasil). 15-18 Setembro 2003.
- López J, Little E, Ritz G, Rombold J, Hahan W. Árboles Comunes del Paraguay: Ñande vyrya mata kuera. Asunción (Paraguay): Cuerpo de Paz, 1987.
- Marodin S. Plantas utilizadas como medicinais no Municipio de Dom Pedro de Alcántara, Rio Grande do Sul. Tese, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000; 413
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Suárez M, Mereles M. Los árboles medicinales utilizados en la comunidad de Paso Jovái, Departamento de Guairá, Paraguay. Rojasiana 2006; 7 (2): 91-115.
- Tanaka J, Vidotti G, da Silva C. A new tormentic acid derivative from *Luehea divaricata* Mart. *J Braz Chem Soc.* 2003; 14: 475-478.
- Toursarkissián M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vargas V, Guidobono R, Henriques J. Genotoxicity of plant extracts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; 86 Suppl 2: 67-70.
- Zacchino S, Santecchia C, López S, Gatusso S, et al. In vitro antifungal evaluation and studies on mode of action of eight selected species from the Argentine flora. *Phytomedicine.* 1998; 5: 389.
- Zanetti G, Palermo Manfron M, Da Silva Martins Hoelzel S, Vera Pereira Pagliarin, Farias Morel A. Toxicidade aguda e atividade antibacteriana dos extratos de *Tropaeolum majus* L. *Acta Farm. Bonaerense* 2003; 22: 159-162.

Bailahuén

Nombre Científico: *Haplopappus rigidus* Phil.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *baila bien, baila buena, vai-lahuén, baylahuén.*

Sinonimia: *Haplopappus baylahuen* Remy.



Resumen

Haplopappus baylahuen (Asteráceas) es una especie típica del norte de Chile y noroeste de Argentina. A pesar de existir varios reportes de uso popular como digestivo y hepático, no se realizaron aún trabajos clínicos con el objeto de validar dichos usos, aunque la naturaleza de los principios activos hallados en sus partes aéreas bien podría justificarlos. Con respecto a su potencial empleo como afrodisíaco, un estudio experimental realizado en cuerpos cavernosos de cobayos demostró una actividad relajante muscular, lo cual abriría las puertas a futuros ensayos clínicos en este aspecto.

Summary

Haplopappus baylahuen (Asteraceae), also known vernacularly as *bailahuen*, typically grows in Northern Chile and Northwestern areas of Argentina. From a medicinal point of view, the most important use for this plant is as a digestive and hepatic agent, although there are no pharmacological studies to validate these uses. This fact could be justified by the presence of some well known chemical components of proven activity. Regarding the aphrodisiac properties claimed for *bailahuen*, at least one study has shown that the extracts possess relaxant effects on the smooth muscle of the *corpus cavernosum* of guinea pigs.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto resinoso, con hojas que abrazan al tallo, lámina espatulada, casi cuneiforme; hojas coriáceas, bordeadas de dientes ganchosos hacia el ápice. Las flores se agrupan en capítulos amarillos solitarios (Hoffmann *et al.*, 1992).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Haplopappus* cuenta con 160 representantes en América, de los cuales aproximadamente 61 crecen en Chile. *H. rigidus* es una especie sudamericana que crece en el norte de Chile y Noroeste de Argentina. En Chile lo hace en la precordillera andina de la II Región, entre los 3.000 y 3.500 metros s.n.m. (Morales *et al.*, 2000a). Vale la pena señalar que con el nombre de "bailahuén" se conocen al menos 9 especies de *Haplopappus* de uso medicinal en Chile. En la Argentina existen catorce especies distribuidas en la región andino-patagónica.

Agrotecnología de cultivo

Es una especie que no se cultiva, siendo recolectada de manera silvestre.

Parte utilizada

La literatura consultada hace referencia al empleo de las partes aéreas (tallos y hojas). (Montes y Wilekomirsky, 1985; Morales *et al.*, 2000b; Hoffmann *et al.*, 1992).

Adulterantes

Se ha observado a veces que el material que llega a herboristerías suele estar acompañado de algunos adulterantes, de ahí que el estudio morfoanatómico de las hojas resulte clave para una correcta identificación. El estudio anatómico foliar determinó la presencia de dos tipos de pelos glandulares secretores; unos con pie biseriado y cabeza secretora bi-

seriada pluricelular; los otros se presentaron muy cortamente pedicelados, sésiles con cabeza secretora pluricelular. El trascorte a nivel de la nervadura central muestra una hipodermis en relación con ambas epidermis y un haz vascular central colateral mayor flanqueado por otros dos haces menores. Los disociados leves muestran esclereidas irregulares y fibras cortas. (Manso y Gurni, 1997).

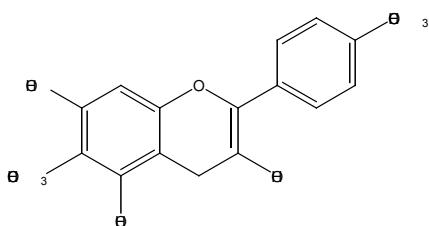
Historia

Con el nombre de “baylahuen” o “bailahuen” se conocen en el centro y sur de Chile a varias especies del género *Haplopappus* que tienen valor medicinal. Se trataría de un nombre asignado por los Mapuches a varias plantas de ese género (De la Peña, 1997). La etimología del nombre popular, según Fabrés, provendría de *vain* = *hervir* y *lahuen* = *planta medicinal* (Gunckel, 1966). La especie se empleó a fines del siglo XIX, junto a otras, como emenagogo por parte de los Mapuches. Se cita el uso que le conferían para tratar heridas en caballos y patologías hepáticas a partir del jugo de los tallos. Otro empleo antiguo se refiere a su uso para combatir el “apunamiento” o mal de altura (Hoffmann *et al.*, 1992).

Usos etnomedicinales

En Chile emplean la infusión de sus hojas como digestivo, afrodisíaco, emenagogo, para combatir escalofríos, contra los resfriados y tos (tomado con leche) y como antidiarreico y antidisentérico (Montes y Wilkomirsky, 1985; Morales *et al.*, 2000b). Para trastornos hepáticos empleaban el jugo de los tallos como colagogo-colerético (Hoffmann *et al.*, 1992). Por vía externa se emplea como cicatrizante y desinfectante de heridas. En el norte de Chile la etnia Aymara emplea la infusión para combatir dolores cólicos renales y contra enfriamientos. En Argentina se emplea sola o asociada a *muña muña* (*Satureja parvifolia*) o *cola de quirquincho* (*Lycopodium saururus*) con fines afrodisíacos (Ratera y Ratera, 1980).

Constitución química



3,5,7-trihidroxi-4',6-dimethoxiflavanona

</div

la supuesta actividad afrodisíaca, se llevó a cabo una experiencia con el extracto acuoso de la parte aérea. En dosis de 10 mg/ml el extracto produjo un 90% de efecto relajante (dosis-dependiente) en tiras de músculo liso de cuerpo cavernoso de caballo precontraídas con L-fenilefrina. Se utilizó *citrato de sildenafil* como control positivo, presentando un efecto relajante del 46% para una dosis de 35 µg/ml (Hnatyszyn *et al.*, 2003).

Actividad antimicrobiana y antiparasitaria: El flavonoide 3,5,7-trihidroxi-4',6-dimetoxiflavona demostró *in vitro* actividad leishmanicida moderada frente a promastigotes y amastigotes de *Leishmania braziliensis* y *L. major* (Sagua *et al.*, 1999). El extracto hidroalcohólico de las partes aéreas posee una buena actividad inhibitoria *in vitro* (halos de inhibición entre 11-20 mm) frente a *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, en tanto frente a *Enterococcus faecalis* la actividad inhibitoria resultó menor (halos de 6-10 mm). Por su parte, el extracto clorofórmico presentó halos inhibitorios iguales (6-10 mm) frente a las tres bacterias mencionadas. No se observó actividad antimicrobiana para ninguno de los extractos mencionados sobre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Salmonella typhi* (Morales *et al.*, 2003).

Estudios efectuados con ejemplares de Argentina confirmaron la ausencia de actividad antimicrobiana *in vitro* en los extractos acuosos de las hojas frente a *S. typhi* (Pérez y Anesini, 1994). En tanto el aceite esencial de *H. rigidus* demostró *in vitro* ejercer efectos inhibitorios frente a hongos fitopatógenos como *Fusarium oxysporum* (Becerra *et al.*, 2010).

Otras acciones de interés: La infusión de la planta entera administrada por vía intragástrica a perros con daño hepático (150 mg/k) disminuyó los niveles de la enzima alanino-aminotransferasa (Martin *et al.*, 1988). El diterpeno *rigidusol* demostró una actividad citotóxica moderada frente a cultivos de células de adenocarcinoma de mama humano línea MCF-7 (Morales *et al.*, 2000a). Tanto la infusión como la resina y el extracto metanólico de la parte aérea, demostraron una discreta actividad antioxi-

dante *in vitro* frente al radical DPPH, resultando mayores las propiedades antioxidantes evidenciadas por otras especies también conocidas como *bailahuén*, entre ellas: *H. multifolius*, *H. taeda* y *H. remyanus* (Vogel *et al.*, 2005). En cambio, la infusión de *H. baylahuen* demostró ejercer efectos antioxidantes y citoprotectores de la mucosa gástrica (Speisky *et al.*, 2006). Respecto a *H. taeda* y *H. multifolius* se evidenció actividad antiinflamatoria en modelos de edema plantar, con una actividad superior a nimesulida (Delporte *et al.*, 2006).

Toxicología - Efectos adversos

No se han informado efectos adversos o tóxicos por el consumo de infusiones o decociones de esta planta. En México existen referencias de toxicidad en otras especies locales de *Haplopappus* (*H. heterophyllus* y *H. tenuisectus*), aunque ambas especies contienen *tremetol* en sus hojas, un alcohol que produce toxicidad en el ganado vacuno (González Stuart, 1989). También han sido reportados informes de toxicidad oral aguda en ratones en las especies *H. multifolius* y *H. taeda* (Caviedes *et al.*, 2006).

Contraindicaciones

No existen referencias.

Status legal

Las hojas de *Haplopappus rigidus* se encuentran dentro del listado de plantas aceptadas para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Chile (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Tradicionalmente se echan 2-3 hojas en una taza de agua previamente hervida. Se toma después de las principales comidas, como digestivo y colagogo (Hoffmann *et al.*, 1992). Como afrodisíaco y vigorizante, se prepara la infusión (20 g/l) a razón de 3 tazas diarias (Lifchitz, 1974).

Decocción: 2 cucharadas en medio litro de agua. Se pone luego a hervir hasta el punto de ebullición. Se toma por tacitas, como estomacal (Hoffmann *et al.*, 1992).

Referencias

- Becerra J, Bittner M, Hernández V, Brintrup C, *et al.* Actividad de los aceites esenciales de canelo, queule, bailahuén, y culén frente a hongos fitopatógenos. Blacpma 2010; 9 (3): 212-5.
- Caviedes P, Caviedes R, Opazo P, Faini F, *et al.* Citotoxicidad en *Haplopappus* spp. Abstract P-14. Rev Fitoterapia 2006; 6 (S-1): 97.
- De la Peña R. Catálogo de nombres vulgares de la Flora argentina (lista preliminar). Santa Fe: Universidad Nacional del Litoral, Centro de Publicaciones, 1997.
- Delporte C, Backhouse N, Padilla C, Carrasco V, *et al.* Potencial actividad terapéutica de *Haplopappus* spp. Abstract P-34. Rev Fitoterapia 2006; 6 (S1): 107.
- García González M. Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andrés Bello: CYTED, 2000.
- González Stuart A. Plantas tóxicas para el ganado. Distrito Federal (México): Limusa Noriega, 1989.
- González B, Vogel H, Razmilic I, San Martín J, Doll U. Biomass, resin and essential oil content and their variability in natural populations of the Chilean crude drug "bailahuen". Blacpma 2012; 11(1): 66-73.
- Gunckel H. Fitonomía atacameña, especialmente Cunza. Anales de la Academia Chilena de Ciencias Naturales. Rev. Universitaria. 1966; 52: 30
- Hnatyszyn O, Moscatelli V, García J, Rondina R, *et al.* Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pig. Phytomedicine 2003; 10: 669-674.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. Plantas medicinales de uso común en Chile. 2 ed. Santiago: Fundación Claudio Gay, 1992
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía práctica de Botánica médica. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Manso P, Gurni A. Estudios anatómicos de las hojas de *Haplopappus baylahuen* (Gray) Remy. Abstract P-439. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997.
- Martin R, Wittwer F, Núñez J. Effect on an infusion of *Haplopappus baylahuen* in dog with liver damage. *J. Vet. Med. A.* 1988; 35: 691-695.
- Montes M, Wilkomirsky T. Plantas chilenas en medicina popular, ciencia y folklore. Concepción (Chile): Universidad de Concepción, Escuela de Química, farmacia y Bioquímica, 1978.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina tradicional chilena. Concepción (Chile): Universidad de Concepción, 1985.
- Morales G, Sierra P, Loyola L, Borquez J. Diterpenoids from *Haplopappus rigidus*. Phytochemistry. 2000a ; 55: 863-866.
- Morales G, Sierra P, Borquez J, Loyola L. Rigidúsido, un nuevo glicoditerpenoide de *Haplopappus rigidus*. Bol Soc Chil Quím. 2000b; 45, 4.
- Morales G, Sierra P, Mancilla A, Paredes A, *et al.* Secondary metabolites from four medicinal plants from northern Chile: antimicrobial activity and biotoxicity against *Artemia salina*. J Chil Chem Soc. 2003; 48: 13-18
- Moreno M. Action of several popular medicaments on the isolated uterus. CR Seances Soc Bio Ses Fil. 1922; 87: 563-564
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
- Sagua H, Neira I, Araya J, Borquez J, *et al.* Leishmaniasis activity of natural products isolated from chilean medicinal plants. Planta Med. 1999; 65: 231-234.
- Schwenker G, Kloss P, Engels W. Isolation of prenyletin from *Haplopappus baylahuen*. Pharmazie. 1967; 22: 724-725.
- Speisky H, Rocco C, Carrasco C, Lissi E, López-Alarcón C. Antioxidant screening of medicinal herbal teas. Phytother Res. 2006; 20(6):462-7.
- Vogel H, González M, Faini F, Razmilic I, *et al.* Antioxidant properties and TLC characterization of four Chilean *Haplopappus*-species known as bailahuén. J Ethnopharmacol. 2005; 97: 97-100.

Balda

Nombre Científico: *Flaveria bidentis* (L.) O. Kuntze.

Familia: Asteraceas (Compositae).

Nombres populares:

Español: *balda, valda, contrayerba, fique, chasca, chascayuyo, dauda, fique, flor amarilla, ñacuñán, sunchillo, solo, quejatulpinoflor amarilla*. En Perú se la conoce como *contrahierba, china-paya y matagusano*.

Portugués: *Contra erva do Peru*

Inglés: *costalplain, yellowtops, smelter bush*.

Sinonimia: *Milleria contrayerba* Cav.; *Flaveria contrayerba* (Cav.) Pers.; *Ethulia bidentis* L.



Resumen

Flaveria bidentis (Compositae) es una hierba medicinal de amplia distribución en América. Fundamentalmente empleada como antiparasitario, expectorante y digestivo, un estudio preliminar comprobó en el extracto acuoso actividad *in vivo* frente a oxiuros. Investigaciones recientes también dan cuenta del potencial terapéutico que encierran los derivados polisulfatados de la quercetina presentes en la planta, especialmente como agentes anticoagulantes y coadyuvantes de cataratas en pacientes diabéticos.

Summary

Flaveria bidentis (Compositae) is a widely distributed medicinal herb throughout the American continent. Commonly used as an anti-parasitizing, expectorant and digestive agent, preliminary studies have partially validated the former activity for the aqueous extract, more specifically in an *in vivo* model against certain pathogenic parasites to man. Recent investigations have also shown that quercetin sulfate derivatives present in the plant possess high therapeutic potential, especially regarding anti-clotting properties and as a co-adjuvant in the treatment of cataracts in diabetic patients.

Descripción botánica

Planta anual, de 40-90 cm de altura, glabra, con tallo erguido dicotómicamente ramificado; hojas opuestas, lanceoladas o elípticas, trinervadas desde la base, casi enteras o parcial o francamente dentadas en sus 2/3 superiores, de 6-8 cm de largo por hasta 3 cm de ancho, atenuadas en un breve pecíolo o sentadas; capítulos sésiles densos y cortos, agrupados en cimas terminales y axilares; involucro cilíndrico de 4 mm de alto por 1 mm de diámetro, tres brácteas, oblongas u oblongolanceoladas, trinervadas; flores amarillas, dimorfas, una femenina cortamente ligulada y 1-5 hermafroditas, tubulosas y pentalobuladas por capítulo; aquenios oblongos, negros, 8-10 costados, sin papus, de 2,3-3 mm de largo. La planta vegeta en primavera y florece y fructifica en verano y otoño (Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Se distribuye en toda América, desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina (norte, centro, hasta Río Negro). La planta ha sido introducida en China donde se comporta como maleza invasora. Crece en forma silvestre al costado de caminos, en terrenos baldíos, sobre escombros, y suele invadir cultivos de maíz, alfalfa, tabaco, etc. Prefiere suelos bajos, húmedos o secos, arcilloso-arenosos, incluyendo salitrosos (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Se propaga por semillas. De recolección silvestre, no existen aún informes sobre la posibilidad de cultivo de esta especie.

Parte utilizada

Se cita el uso de las partes aéreas. En Perú se emplea la planta entera, sin la raíz (Palacios Vaccaro, 1997).

Historia

Existen referencias que los Incas utilizaban esta planta como depurativa, antitusígena, antivenérea y vermífuga. También por vía externa (cocimiento) para el lavado de heridas (Palacios Vaccaro, 1997). Hyeronimus en 1882 hacía referencia al efecto estimulante y emenagogo de esta planta, en tanto Lemos (1888) refería su uso como digestivo. Lallemand refería en 1894: “*goza de buena fama como remedio para el reumatismo, aplicándose la planta en baños calientes*” (Roig, 2001).

Usos etnomedicinales

Se cita el empleo interno de la raíz como digestivo, emenagogo y estimulante, mientras que en uso externo se recomienda como cicatrizante de heridas, llagas y mordeduras de serpiente (Ratera y Ratera, 1980; Marzocca, 1997). La infusión de la raíz sería también expectorante, antifebril, vermífugo y antigonocóccico. Las partes aéreas, en uso externo, tendrían indicación frente a infecciones por miasis en animales (Carrizo *et al.*, 2002; Oblitas Poblete, 1969; Soraru y Bandoni, 1978). La etnia Pilagá de Formosa coloca 5 hojas en decocción para tratar estados febriles, debiéndose tomar durante tres días consecutivos (Filipov, 1994; 1997). En tanto para tratar la “cancha” (afección dermatológica) estrujan varias hojas entre las manos, y apoyan las mismas sobre la zona afectada (Filipov, 1997).

En Perú emplean las ramas y flores en cocimiento como antitusígeno y expectorante. La planta entera en cocimiento (sin la raíz) como vermífugo. En este caso se toman dos vasos en ayunas (Palacios Vacaro, 1997). Los nativos machacaban la planta en sal marina y la aplicaban en úlceras infectadas para impedir la supuración y colaborar en la cicatrización de las heridas (De Abram *et al.*, 2006). En el estado de Rio Grande do Sul, en Brasil, se la utiliza como vermífugo y alexifármica (Mors *et al.*, 2000).

Composición química

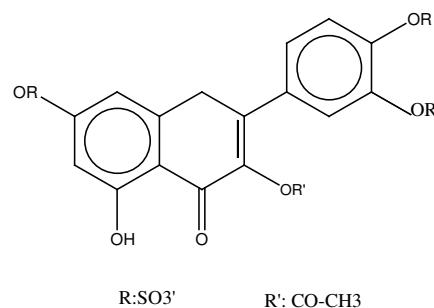
Flavonoides: derivados polisulfatados de querctetina (3-acetil-7,3',4'-trisulfato, 3,7,3',4'-tetrasulfato, 3,4'-disulfato, 3,7,4'-trisulfato, 3,7,3'-trisulfato), isorhamnetina-3-sulfato, 3,7-disulfato de isorhamnetina (Cabrera, 1997; Juliani, 1988; Pereyra de Santiago y Juliani, 1972, Ortega et al., 2005; Xie et al., 2012; Xie et al., 2013).

Recientemente fueron aislados *patuletin-3-O-glucósido*, una mezcla de hiperósido (*quercetina-3-O-galactósido*) y *6-metoxikaempferol-3-O-galactósido*, *astragalina*, *quercetina*, *kaempferol* e *isorhamnetina* (Wei et al., 2011; ; Xie et al., 2013).

El género Flaveria es conocido por ser fuente de flavonoides sulfatados en alto grado, conteniendo

también compuestos acetilénicos. Caracterizan por incluir especies pertenecientes a diferentes grupos fotosintéticos, principalmente especies C y C₃. Se han reportado variaciones en los patrones³ de flavonoides sulfatados con relación a los tipos fotosintéticos; así las especies C acumulan flavonoides mono a tetrasulfatados del tipo⁴ isoramnetina y quer cetina o kaempferol sulfatados, mientras que las especies intermedias C-C₃ y C₄, acumulan flavonoides con baja sulfatación³; éstos³ últimos utilizan predominantemente quer cetina y patuletina como agliconas para sus flavonoides (De Abram *et al.*, 2006).

Otros: Las capitulescencias, tallos, hojas y raíces de *Flaveria bidentis* contienen taninos, esteroides, leucoantocianidinas y triterpenoides. De las capitulescencias y hojas se aislaron los compuestos: l-metil-3-(metiltio)-benceno y el 3-metilbencil mercaptano (De Abram et al, 2006).. Otros compuestos importantes: *taninos, aceite esencial, principio amargo, alcaloides* (discutido), *triterpenoides* y *aminoácidos* (Palacios Vaccaro, 1997), derivados tiofénicos (*a-tertienilo*), 5-(3-penten-1-inil)-2,2'-bitienilo, 5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienilo (Agnese et al., 1997; Wei et al., 2012).



3-acetil-7,3',4' trisulfato de querctina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

No se realizaron estudios en humanos con esta especie. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo al área de actividad estudiada.

Área infectológica: Uno de los empleos populares más interesantes de esta especie es como antiparasitario. A efectos de evaluar una potencial actividad oxiuricida, se realizó un estudio sobre ratones infectados con *Syphacia obvelata* y *Aspiculuris tetrapetra* (de la familia de los Oxiuridae). Luego de tres días de tratamiento con el extracto acuoso liofilizado y administrado por vía oral en concentraciones de 1.5

g/k, 0.75 g/k y 0,375 g/k, se observó un efecto antiparasitario del orden del 32,73%, 13,11% y 8,23%, respectivamente (Cárdenas Callirgos, 2004).

Por otro lado, un estudio realizado con el compuesto *a-tertienilo* (presente también en *F. bidentis* var. *angustifolia*) demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a triponastigotes (forma infectante) de *Trypanosoma cruzi*. En el ensayo, la sangre de ratones infectados fue incubada con *a-tertienilo* en distintas concentraciones: 0.69 mM., 2.53 mM., 3.80 mM., 5.06 mM y 7.60 mM, y durante 24 horas. El resultado demostró efectos letales del compuesto (en todas las concentraciones) a las 24 horas. Ya a los 60 minutos, comenzó a observarse actividad tripanocida. Cabe destacar que bastaron 10 minutos de exposición (en concentración de 7.60 mM) para lograr un efecto letal del 75% sobre los triponastigotes. A las concentraciones de 5.06 mM y 7.60 mM se observó hemólisis a partir de los 10 minutos de incubación, lo cual no se observó con las otras concentraciones (Agnese *et al.*, 1997).

Los compuestos 1-metil-3-(metiltio)-benceno y el 3-metilbencil mercaptano mostraron actividad nematocida sobre larvas (J2) de *Meloidogyne incognita* al cabo de las 72 horas. En tanto el compuesto 3-metilbencil mercaptano, dio un mayor efecto nematocida al cabo de las 108 horas, con una movilidad larval del 4 % comparado con el 21 % del correspondiente al 1-metil-3-(metiltio)-benceno; ambas a una concentración de 2 mg/mL. La actividad antibacteriana demostrada por el extracto clorofórmico de hojas y flores de *F. bidentis* resultó moderada frente a dos cepas de *Staphylococcus aureus* (Bardón *et al.*, 2007). A nivel viral, los derivados de la *quercetina* presentes en *F. bidentis* demostraron actividad inhibitoria *in vitro* frente al virus Herpes simplex tipo 1 (HVS-1), que suele quedar latente dentro del organismo pasada la infección primaria, y que sería responsable de generar infecciones secundarias, algunas de ellas bastante graves (Broussalis *et al.*, 1995). A nivel agrícola, el extracto metanólico demostró actividad insecticida *in vitro* frente a *Sitophilus oryzae* (Broussalis *et al.*, 1999).

Área oftálmica: Algunos ensayos *in vitro* demostraron que los derivados polisulfatados de la *querce-*

tina inhiben la enzima *aldosa-reductasa*, involucrada en los procesos de formación de cataratas en el cristalino, especialmente en pacientes diabéticos, reduciendo *glucosa a sorbitol*. La actividad inhibitoria (en concentración de 10⁻⁸) fue del 70% para el compuesto 3-acetil-7,3',4'-trisulfato y del 50% para el compuesto 3,7,3',4'-tetrasulfato. En concentración de 10⁻⁹, la actividad inhibitoria fue del 40% y 20%, respectivamente (Cabrera., 2001).

Actividad anticoagulante: Los *flavonoides* de esta especie demostraron un alto grado de sulfatación y una correlación estructural con conocidos ésteres sulfúricos orgánicos. Gracias a ello se comprobó una prolongación significativa del tiempo de coagulación *in vitro*, en especial del derivado polisulfatado de *quercetina 3,7,3',4'-tetrasulfato* (concentración 10⁻³). Con respecto a su mecanismo de acción, se observó que el compuesto inhibe la actividad de la *trombina*, mediada por el cofactor II de *heparina*, lo que indicaría una actividad agonista sobre dicho cofactor (Cabrera, 2001; Guglielmone *et al.*, 2002; 2005).

Otras actividades de interés: Se determinó actividad antiinflamatoria de la *quercetina* en modelos de inhibición de metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9 (con 100% de inhibición), así como una potente actividad inhibitoria de la producción de óxido nítrico (al 100%) en líneas celulares derivadas de macrófagos y también en células epiteliales derivadas de cáncer de próstata (Ortega *et al.*, 2005).

Toxicología - Efectos adversos

No han sido documentados.

Contraindicaciones

En vista de la mención referida al empleo popular de esta planta como emenagoga, no se recomienda su empleo durante el embarazo, hasta tanto se puedan obtener datos de inocuidad en dicha circunstancia.

Formas galénicas

Decocción: 10 g/l, a partir de las ramas y flores (Paliacinos Vaccaro, 1997).

Referencias

- Agnese A, Núñez S, Cabrera J, Fernández A, Paglini Oliva P. Actividad tripanocida del alfa-tertienilo. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Abstract P-373. Mendoza, Argentina, 10-15 nov 199.
- Bardón A, Borkosky S, Ybarra M, Montanaro S, Cartagena E. Bioactive plants from Argentina and Bolivia. Fitoterapia 2007; 78 (3): 227-231.
- Broussalis A, García H, Campos R, Martino V, Ferraro G. Estudio de actividad antiviral de extractos de plantas usadas en medicina autóctona. Premio Félix de Azara 1995. Argentina
- Broussalis A, Ferraro G, Martino V, Pinzón R, et al. Argentine plants as potential source of insecticidal compounds. J Ethnopharmacol. 1999; 67: 219-23
- Cabrera J. Quercetin-isoletyl-7,3',4'-trisulphate from *Flaveria bidentis*. Lloydia 1976; 39: 253-254.
- Cabrera J. *Flaveria bidentis*. Flavonoides sulfatados y bioactividad. Abstract P-24. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia (Argentina), 8-11 abr 2001.
- Cárdenas Callirgos J. Evaluación del extracto acuoso de *Flaveria bidentis* como antiparasitario frente a *Syphacia obvelata* y *Aspiculuris tetraptera* (Oxyuridae). Trabajo presentado en el Encuentro Científico Internacional. (ECI). Lima, Perú, 30 jul-2 ago 2004.
- Carrizo E del V, Palacio M, Roic L. Plantas de uso medicinal en la flora de los alrededores de la ciudad de Santiago del Estero (Argentina). Dominguezza. 2002; 18: 26-35.
- De Abram A, Zelada Mariluz B. Estudio fitoquímico de *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze (Asteraceae). Rev Soc Quím. (Perú) Nº 1 2006; 72.
- Filipov A. Medicinal plants of the Pilagá of Central Chaco. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 181-193.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. Parodiana 1997; 10: 35-74.
- Guglielmone H, Agnese A, Núñez Montoya S, Cabrera J. Anticoagulant effect and action mechanism of sulphated flavonoids from *Flaveria bidentis*. Thromb Res. 2002; 105: 183-8
- Guglielmone H, Agnese A, Núñez Montoya S, Cabrera J. Inhibitory effects of sulphated flavonoids isolated from *Flaveria bidentis* on platelet aggregation. Thromb Res. 2005; 115: 495-502
- Juliani H. Investigaciones Fitoquímicas en Plantas Autóctonas. Pasado y Presente. Universidad Nacional de Córdoba. Acad Nac Cs Ex Fís Nat. 1988; 3: 153-157.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Oblitas Poblete E. Plantas Medicinales de Bolivia. Farmacopea Callaguaya. Cochabamba-La Paz: Amigos del Libro. Enciclopedia Bolivariana, 1969.
- Ortega M, Saragusti A, Macchioni M, Chiabrando G, Cabrera J. Flavonoides de *Flaveria bidentis* como potenciales drogas antiinflamatorias. I Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Abstract P-86. Montevideo, Uruguay, 28 nov-2 dic 2005.
- Palacios Vaccaro J. Plantas medicinales nativas del Perú. Serie Ciencias. Lima: CONCYTEC, 1997; 82-84.
- Pereyra de Santiago O, Juliani H. Isolation of quercetin 3,7,3',4'-tetrasulphate from *Flaveria bidentis* L. O. Kuntze. Experientia. 1972; 28: 380-381.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo, 2001.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular argentina. Guía ilustrada de las 50 plantas indígenas más empleadas. Buenos Aires: Albatros 1978.
- Wei Y, Xie Q, Fisher D, Sutherland I. Separation of patuletin-3-O-glucoside, astragalin, quercetin, kaempferol andisorhamnetin from *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze by elution-pump-out high-performance counter-current chromatography. J Chromatogr A. 2011 Sep 9; 1218(36): 6206-11.
- Wei Y, Zhang K, Ying L, Du J, Zhang G. Isolation of bioactive components from *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze using high-speed counter-current chromatography and time-controlled collection method. J Sep Sci. 2012; 35(7): 869-74.
- Xie Q, Yin L, Zhang G, Wei Y. Separation and purification ofisorhamnetin 3-sulphate from *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze by counter-current chromatography comparing two kinds of solvent systems. J Sep Sci. 2012; 35(1):159-65.
- Xie Q, Ding L, Wei Y, Ito Y. Determination of Major Components and Fingerprint Analysis of *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze.J Chromatogr Sci. 2013 Mar 20. [Epub ahead of print].

Bandera española

Nombre Científico: *Asclepias curassavica* L

Familia: Asclepidaceae.

Nombres populares:

Español: *bandera española, asclepias, mercurio, cancerillo, oficial de sala, paina, pucasisa, benzenyuco, mal casada, algodón de mariposas, flor de muerto, flor de la calentura (Cuba), yuquillo (Paraguay, Venezuela), cantil, cochinita, viborana (Guatemala), revientamuelas, algodoncillo, amores de los casados y veintiunilla (México), flor de seda, flor de reina, flor de muerte, yerba de seda (Perú)*

Portugués: *official da sala, erva de pana.*

Inglés: *tropical milkweed, blood flower, cotton bush, scarlet milkweed.*

Otros: *ñahui-tojyachi, puca sisa (quechua).*

Sinonimia: *Asclepias bicolor Moench., Asclepias nivea var. curassavica (L.) Kuntze.*



Resumen

Asclepias curassavica (Asclepiadaceae) es una planta originaria de la América cálida, desde México hasta Argentina. Conocida por el nombre común de bandera española, suele cultivarse en jardines como ornamental, aunque en forma silvestre también es usual. Si bien es de uso más o menos frecuente dentro de la medicina popular, es importante tener en cuenta que *A. curassavica* es una planta tóxica para el hombre debido a la presencia de glucósidos cardiotónicos de tipo cardenólido. Este hecho ha limitado los estudios farmacológicos al área antimicrobiana hasta el momento.

Summary

Asclepias curassavica (Asclepiadaceae) is commonly found in warm regions of Latin America, from Mexico down to Argentina. Also known by the vernacular name of milkweed, this plant is usually found growing in gardens, although it can also be found growing in the wild. Milkweed is regularly used in folk medicine, although it is important to point out that due to the presence of cardiotonic glycosides, it could show high levels of toxicity. This fact has limited pharmacological research to the antimicrobial field.

Descripción botánica

Planta herbácea perenne, caracterizada por presentar una altura entre 50-90 cm; hojas alargadas, opuestas, acuminadas y lanceoladas; flores dispuestas en cimas umbeloides con corola pentámera rojo-anaranjada; fruto folicular glabro y dehiscente, pluriseminado, conteniendo semillas planas amarronadas, con pelos sedosos de unos 6 mm. de largo. La floración ocurre en verano. Al trozar la planta o cortarle un apéndice, desprende una savia o látex lechoso (Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Asclepidaceae cuenta con más de 1.800 especies de las regiones tropicales y subtropicales del continente americano. Alrededor de 30 especies habitan la región biogeográfica pampeana, comprendiendo el este de Argentina, Uruguay y mitad austral

de Rio Grande do Sul (Brasil). *A. curassavica* es una planta originaria de la América cálida, desde México hasta Argentina. En nuestro país crece espontáneamente en Jujuy, Tucumán, Catamarca, Chaco, Formosa y Misiones (Ragonese y Milano, 1984). Suele ser cultivada en jardines y acequias. Puede encontrarse en matorrales, márgenes de ríos, campos o terrenos yermos de poca o mediana elevación. En Europa y Asia fue introducida como ornamental. En Brasil es común como maleza de pasturas (Marzocca, 1997; Alonso, 2004). Dentro del campo de la ecología química, es interesante destacar que las larvas de la mariposa monarca se alimentan de las hojas, y al llegar a la etapa de crisálidas y adultez, la incorporación de los heterósidos cardiotónicos (ver Constitución Química) le permiten alejar algunas aves predadores debido al mal sabor (Vickery, 1991).

Agrotecnología del cultivo

El cultivo de esta especie se ha desarrollado sólo a pequeña escala y con fines ornamentales. La planta se aprovecha por colecta de especies silvestres. Se reproduce con facilidad a partir de semillas, aunque en cultivos comerciales se la reproduce por estacas en vivero, pues enraiza con facilidad (Herbotecnia, 2003).

Parte utilizada

Raíz

Adulteraciones

En Argentina puede haber confusiones con otras *Asclepias*, por ejemplo *A. mello-dora* St. Hil. o *A. campestris* D. La hoja de *A. curassavica* presenta estructura dorsiventral (similar a *A. campestris*) pero con índices estomático-adaxiales diferentes (McCargo et al., 1999).

Historia

La denominación genérica *Asclepias* se debe al dios griego de la medicina. El nombre de *veintiunilla* (una de las denominaciones populares con la que se le conoce en México) deriva de la creencia popular en la que la bebida preparada con esta planta por los hechiceros, produce su efecto a los 21 días. Las propiedades eméticas de esta raíz hicieron que durante algún tiempo se reemplazara con ella a la raíz de *ipecacuana*.

Usos etnomedicinales

Popularmente se emplea la raíz como emética, purgante, cardiotónica, diaforética, abortiva y parasitida. Por su parte, las partes aéreas en infusión se recomiendan como antigonorreicas, las flores como hemostáticas y hojas como antiparasitarias. La decocción de raíz y tallo tienen indicación de uso popular como antiasmático. El látex se emplea como antihelmíntico (diluido), antimalárico y expectorante (Toursarkessian, 1980; Marzocca, 1997; Bayón y Aranberri, 1999; Quiroga et al., 2004).

Algunas comunidades de Centroamérica lo emplean contra el "mal de ojo". En la región amazónica emplean las flores para detener sangrados o frenar diarreas. En Guatemala se recomienda para tratar leucorrhea. En Barbados como emético y tónico. En algunas partes de México absorben por la nariz el cocimiento suave de la raíz, o el jugo diluido en agua, en casos de constipación. También emplean el jugo de la raíz embebiendo algodones que se colocan sobre la nariz, como estornutatorios. El látex se aplica sobre dientes con caries para desintegrarlos y eliminarlos. El cocimiento de las hojas se aplica para limpiar heridas y llagas, así como para tratar tumo-

res de piel (Carrillo, 1995; Cáceres, 1996). El látex es cáustico, de ahí su utilidad como antiverrucoso y calicida. También existen referencias de empleo del mismo como insecticida. En Aldama (Méjico) colocan una gota del jugo lechoso en 500 cc de agua, ingiriendo su contenido a lo largo del día para tratar parásitos (Conway, 1979; Martínez, 1997).

Otros usos

Los tallos secos generan una fibra que, luego de un tratamiento químico, se emplea como hilo para tejer. Las fibras del fruto asemejan al algodón, por lo que se emplean como material de relleno (Cáceres, 1995).

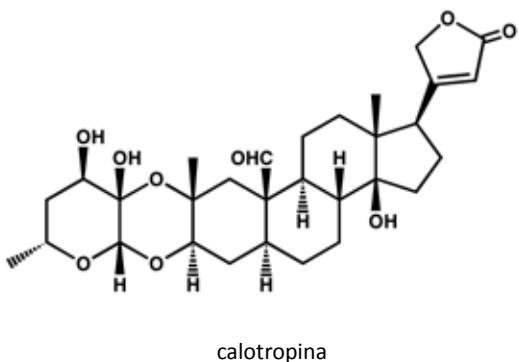
Constitución química

Se identificó la presencia de heterósidos cardiotónicos del tipo cardenólido: *asclepiadina* (*vincetoxina*), *asclepinas I y II*, *calotropina*, *curassavina*, tanto en las hojas como en la raíz y el látex. En hojas se reportó la presencia de agliconas de tipo cardenólidos: *asclepogenina*, *cleopogenina*, *curasavogenina* y *ascurogenina*. También *alcaloides* (hojas, flores y tallos), *saponinas* (tallos), *cumarina*, *proteasas* (látex), ricinoide (látex) y los cardenólidos cakotropagenina y voruscarina (látex). En la raíz se menciona la presencia de *curasavina* (glicósido), *condurangina*, *vincetoxina*, *agliconas cardenólidas* (*uzarigenina*, *corotoxigenina*, *coroglaucligenina*) y *asclepinas*. En partes de la planta sin identificar, la literatura menciona la presencia de flavonoides (*quercetina*, *kaempferol*), esteroles (β -*sitosterol*), *taninos*, *galitoxina* (*resinolide*), ácido *cafeico*, *triterpenos*, *uscharina*, *uscharidina*, y *vornscharina* (Giordani et al., 1986; Groeneweld et al., 1991; Liggieri et al., 2004; Lynn, 1980; Quiroga et al., 2004). En extractos de las semillas fueron identificados los glucósidos cardenólidos: 16- α -hidroxicalotropagenina, 16- α -hidroxicalotropina, 3'-O-glucósido, 3'-O-gentobiósido y 12- β -hidroxicoroglaucegenina (Abe et al., 1992).

Las investigaciones químicas de *A. curassavica* han avanzado considerablemente en los últimos años, mencionándose la presencia de 26 *glicósidos esteroidales* (tres de estructura novedosa) en las raíces (Warashina y Noro, 2008), de 29 *heterósidos cardiotónicos* y compuestos relacionados (nueve de ellos novedosos) en las partes aéreas (Warashina et al., 2008), y de seis nuevos *glicósidos esteroidales* en las partes aéreas (Li et al., 2008).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien es de uso más o menos frecuente dentro de la medicina popular, es importante tener en cuenta que *A. curassavica* es una planta tóxica para el



hombre debido a la presencia de *glucósidos cardiotónicos* de tipo *cardenólido*. Este hecho ha limitado los estudios farmacológicos al área antimicrobiana, en tanto el efecto inotrópico sobre corazón debe ser aún evaluado.

Actividad antimicrobiana: El extracto etanólico de la planta entera demostró actividad *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, pero no frente a *Entamoeba histolytica* (Heinrich *et al.*, 1992). En tanto el extracto etanólico del fruto lo es frente a *Staphylococcus aureus* (House *et al.*, 1995). Los ensayos de actividad antigenorreica *in vitro* a partir de extractos de las hojas resultaron negativos (Cáceres *et al.*, 1995). También se observó actividad inhibitoria moderada frente a *Mycobacterium canis* para la decocción de la hoja (Cáceres *et al.*, 1991). El látex, por su parte, demostró actividad antimicótica frente a *Candida albicans* (Giordani, 1991; House *et al.*, 1995). La misma estaría determinada por la acción conjunta de los *cardenólidos*, *terpenos* y *glucanasas* (Moulin Traffort *et al.*, 1990).

Otras acciones de interés: Los extractos de la raíz presentan actividad emetizante en humanos (Brinker, 1998), mientras que el extracto etanólico incrementó la frecuencia cardíaca y la presión arterial en perros (Cáceres, 1995). La *vincetoxina* presenta un perfil farmacológico similar a la *emetina* de la *ipecacuana*, en tanto los *glucósidos cardenólidos* presentan un efecto inotrópico positivo de tipo digital (Patnaik y Kohler, 1978; Radford *et al.*, 1986). El cardenólido *calotropina* demostró citotoxicidad frente a cultivos de células carcinomatas KB (Bérdy *et al.*, 1982), mientras que estudios *in vitro* demostraron actividad proteolítica del látex de *A. curassavica* frente a la *caseina* en un rango de pH entre 7,5-8,5 (Liggieri *et al.*, 2002; 2004). El compuesto calactina, presente en la raíz, demostró citotoxicidad *in vitro* frente a diferentes líneas de células de leucemia (Lee *et al.*, 2012). A su vez,

los extractos hexánico, metanólico y etilacetato de la raíz, demostraron citotoxicidad frente a la línea COLO 320 de adenocarcinoma de colon (Baskar *et al.*, 2012). Investigaciones llevadas a cabo *in vitro* e *in vivo* (conejos, perros y gatos) confirmaron las propiedades estrogénicas y úteroestimulantes de la raíz de *A. tuberosa*, variedad muy emparentada con *A. curassavica* (Costello y Buttler, 1950; Farnsworth *et al.*, 1975). Las proteasas presentes en el látex mostraron actividad pro-coagulante *in vitro* (Shivaprasad *et al.*, 2009), mientras que los heterósidos cardiotónicos del tipo cardenólido mostraron una importante actividad citotóxica en cuatro líneas de células tumorales (IC_{50} entre 0.01 y 2.0 microg/mL) (Roy *et al.*, 2005), y contra células HepG2 and Raji (Li *et al.*, 2009).

Toxicidad - Efectos adversos

Es una planta tóxica para el hombre y animales, en especial ganado, aves y equinos (Alfonso *et al.*, 2000; Gallo, 1979). El ganado caprino y ovino (los más afectados) suelen comer de esta planta únicamente cuando el forraje es muy escaso debido a sobrepastoreo (Benson y Seiber, 1977). La intoxicación (mayor en plantas frescas que en secas) se alcanza con el consumo de cantidades superiores al 1-2% del peso corporal, o sino 5 g/kg de peso. Los primeros síntomas de intoxicación con plantas de este género son los espasmos musculares, chasqueo de dientes, salivación excesiva, hipertermia (hasta 42°C) taquipneas y taquicardia. En plantas del género *Asclepias* caracterizadas por presentar hojas anchas, predominan la debilidad general, diarrea, depresión, quejidos e hipotermia. La muerte sobreviene por parálisis del centro respiratorio, observándose generalmente en dosis mayores a los 10 g/kg de peso (González Stuart, 1989; Ragonese y Milano, 1984).

Se determinó que los *glucósidos* de la planta interactúan con receptores Na+ K+ ATPasa-dependientes del músculo cardíaco, inhibiendo sus sistemas enzimáticos (Patnaik, 1978). Como antídotos se emplean sedantes, laxantes y fluidos intravenosos. El consumo por vía interna de extractos de la raíz en humanos puede generar irritación mucosa y emesis. La aplicación del látex en el ojo puede generar edema corneal (Chakraborty, 1995). La planta fresca puede producir dermatitis de contacto (Brinker, 1998) y aborto por consumo interno (Carrillo, 1995). La DL_{50} de la *asclepiadina* y *vincetoxina* por vía oral en ratas fue calculada en 120 mg/k (Alfonso *et al.*, 2000).

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia y niños (Brinker, 1998).

Interacciones medicamentosas

Estudios en ranas demostraron una potencial sinergia de actividad entre los *cardenólidos* de la raíz y los digitales (Hassan y Reed, 1952; Brinker, 1998).

Status legal

Es una especie que no se encuentra actualmente en Farmacopeas. En Argentina no está autorizado su registro como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 1-3 g de la raíz, 2-3 veces al día (solo bajo indicación médica).

Referencias

- Abe F et al. Pregnan e glycosides from the roots of *Asclepias tuberosa* Fac. Pharm. Sci. Fukuoka. Japan. Chem Pharm Bull 1992; 40(11): 2917-20.
- Alfonso H, Tablada Pérez R, Quesada Pastor N, Carballo Velázquez N, et al. Plantas tóxicas. La Habana: Capitán San Luis, 2000.
- ANMAT. Disposición Nº 1637 sobre Suplementos Dietarios. Boletín Oficial Nº 29.621. República Argentina, 2001.
- Baskar A, Al Numair K, Alsaif M, Ignacimuthu S. In vitro antioxidant and antiproliferative potential of medicinal plants used in traditional Indian medicine to treat cancer. Redox Rep. 2012;17(4):145-56.
- Bayón N, Aranbarri A. Anatomía y etnobotánica de las especies medicinales de la provincia pampeana: Asclepiadaceae. Acta Farm Bonaerense 1999; 18: 23-31.
- Benson J, Seiber N. Studies on the toxic principle of *Asclepias eriocarpa* and *Asclepias babiriformis*. En: Effects of Poisonous Plants on Livestock. Proceedings of a Joint United States-Australian Symposium on Poisonous plants at Utah State University. Logan, Utah, jun 19-24, 1977.
- Bérdy J, Aszalo A, Bostian M, McNitt K. CRC Handbook of Antibiotic Compounds. Boca Raton: CRC Press, 1982; Part 1, pp 240; Part 2, pp 429.
- Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 2 ed. Oregon (EEUU): Eclectic Medical Pub, 1998.
- Cáceres A, López B, Girón M, Logemann H. Actividad antimicótica de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de dermatofitosis. Rev Mex Micol. 1991; 7: 21-38.
- Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. San Carlos (Guatemala): Ed. Universitaria, 1995.
- Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cobobón E, et al. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. J Ethnopharmacol. 1995; 48: 85-88.
- Carrillo G. Investigación química bibliográfica de plantas medicinales utilizadas en medicina tradicional de la comunidad de Chinampa de Gorostiza, Veracruz. Monografía para obtener el título de Químico-Farmacéutico Biólogo. Xalapa, Veracruz, México, 1995.
- Chakraborty S, Siegenthaler J, Buchi E. Corneal edema due to *Asclepias curassavica*. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 974-975.
- Conway G. Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. J Ethnopharmacol. 1979; 1: 241-261.
- Costello C, Buttler C. The estrogenic and uterine-stimulating activity of *Asclepias tuberosa*. A preliminary investigation. J Am Pharm Assoc. 1950; 39: 233-237.
- Farnsworth N, Bingel A, Cordell G, Crane F, Fong H. Potential value of plant as sources of new antifertility agents. I. J Pharm Sci. 1975; 64: 535-598.
- Gallo G. Plantas tóxicas para el ganado en el Cono Sur de América. Buenos Aires: Eudeba, 1979.
- Giordani R. Glycosidic activities of *Candida albicans* after action of vegetable latex saps (natural antifungals) and isoconazole (synthetic antifungal). Mycoses 1991; 34: 67-73.
- Giordani R, Nari J, Noat G, Sauve P. Purification and molecular properties of an acid phosphatase from *Asclepias curassavica* latex. Plant Science 1986; 43: 207-212
- González Stuart A. Plantas tóxicas para el ganado. Distrito Federal (México): Limusa Noriega 1989.
- Groeneveld H, Binnekamp A, Seykens D. Cardenolide biosynthesis from acetate in *Asclepias curassavica*. Phytochemistry 1991; 8: 2577-2585.
- Hassan W, Reed H. Studies on species of *Asclepias*. VI. Toxicology, pathology and Pharmacology. J Am Pharm Assoc. 1952; 41: 298-300.
- Heinrich M, Kuhat M, Wright C, Rimpler H. Parasitological and microbiological evaluation of mixe Indian medicinal

- plants (Mexico). *J Ethnopharmacol.* 1992; 36: 81-85.
- Herbotecnia. *Asclepias curassavica* (Bandera española). 2003. En: www.herbotecnia.com.ar
 - House P, Lagos Witte S, Ochoa L, Torres C, et al. Plantas medicinales comunes de Honduras. Tegucigalpa: (Honduras): UNAH/CIMN, 1995; 555.
 - Lee C, Lin Y, Chang W, Wu Y, Chang J. The small molecule calactin induces DNA damage and apoptosis in human leukemia cells. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21(5):467-73.
 - Li J, Liu H, Lin Y, Hao X, et al. Six new C21 steroid glycosides from *Asclepias curassavica* L. *Steroids* 2008; 73: 594-600.
 - Li J, Qing C, Chen C, Hao X, Liu H. Cytotoxicity of cardenolides and cardenolide glycosides from *Asclepias curassavica*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19: 1956-9.
 - Liggieri C, Arribére M, Cortadi A, Gattuso M, Priolo N. Fitoproteasas del látex de *Asclepias curassavica* L. (Asclepidaceae). Abstract P-11. I Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina, 8-10 may 2002.
 - Liggieri C, Arribere M, Trejo S, Canals F, et al. Purification and biochemical characterization of *asclepin c I* from the latex of *Asclepias curassavica* L. *Protein J.* 2004; 23: 403-411.
 - Lynn K. Multiple forms of the asclepains. Cystenyl proteases from milkweed. *Biochim Biophys Acta.* 1980; 612: 119-125.
 - Martínez M. Las plantas medicinales de México. 7 reimp. Distrito Federal (México): Botas, 1997.
 - Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
 - McCargo J, Gattuso S, Gattuso M. Estudio de caracteres anatómicos para el reconocimiento de tres especies de Asclepias (Asclepidaceae). 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Abstract P-67. El Canelo de Nos, Chile, 23-26 oct 1999.
 - Moulin Traffort J, Giordani R, Regli P. Antifungal action of latex saps from *Lactuca sativa* L. and *Asclepias curassavica* L. *Mycoses* 1990; 33: 383-392.
 - Patnaik G, Kohler E. Pharmacological investigation on asclepin, a new cardenolide from *Asclepias curassavica*. Part. II. Comparative studies on the inotropic and toxic effects of asclepin, g-strophanthin, digoxin and digitoxin. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28: 1368-1372.
 - Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas etnomedicinales del noroeste argentino. Abstract P-137. IV Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines "Ciudad de Oviedo", España. 5-7 nov 2004.
 - Radford D, Gillies A, Hinds J, Duffy P. Naturally occurring cardiac glycosides. *Med J Aust.* 1986; 144: 540-544.
 - Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la flora argentina. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Buenos Aires: ACME, 1984.
 - Roy M, Chang F, Huang H, Chiang M, Wu Y. Cytotoxic principles from the formosan milkweed, *Asclepias curassavica*. *J Nat Prod.* 2005; 68: 1494-9.
 - Shivaprasad H, Rajesh R, Nanda B, Dharmappa K, Vishwanath B. Thrombin like activity of *Asclepias curassavica* L. latex: action of cysteine proteases. *J Ethnopharmacol.* 2009; 123: 106-9.
 - Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 11-12.
 - Vickery M. Ecología de plantas tropicales. Distrito Federal (México): Noriega Limusa, 1991.
 - Warashina T, Noro T. Steroidal glycosides from the roots of *Asclepias curassavica*. *Chem Pharm Bull. (Tokyo)*. 2008; 56: 315-22.
 - Warashina T, Shikata K, Miyase T, Fujii S, Noro T. New cardenolide and acylated lignan glycosides from the aerial parts of *Asclepias curassavica*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008; 56: 1159-63.

Burrito

Nombre Científico: *Aloysia polystachya (Gris.) Mold.*

Familia: Verbenaceae.

Nombres populares:

Español: *burrito, té de burro, hierba del burro, poleo riojano, poleo de Castilla.*

Sinonimia: *Lippia polystachya Gris.*



Resumen

El burrito o té de burro (*Aloysia polystachya* - Verbenaceae) es muy empleado popularmente en Argentina como eupéptico, carminativo y sedante. Su contenido en carvona (similar al hallado en *Carum carvi*, entre otros) justificaría su uso en el área digestiva. Por otra parte, el aceite esencial y los extractos demostraron importantes propiedades sedantes en roedores. Sin embargo, el contenido en tuyona de algunas variedades y clones, puede constituirse en un factor limitante en cuanto a su empleo no supervisado por profesionales de la salud. De todos modos, un correcto análisis cromatográfico puede contribuir a medir los niveles de tuyona, teniendo en cuenta que se hallaron especies libres (o con trazas) de esta sustancia.

Summary

Burrito (*Aloysia polystachya* - Verbenaceae) is a very popular medicinal plant in some regions of Argentina. Commonly used as a sedative, eupeptic, and carminative, its high content of carvone (similar to that found in *Carum carvi*, among others) could justify its use in the treatment of some digestive disorders. On the other hand, the essential oil and extracts of *A. polystachya* have shown important sedative properties when tested in rodents. However, it is important to point out that, due to the toxicity of tuyone, the high content of this compound in some varieties and clones could be a limiting factor regarding its use in phytomedicine. However, this could be easily controlled by means of proper quality control methods, since it has been determined that some cultivars are free of the substance.

Descripción botánica

Se trata de un subarbusto perenne, de 1,5-3 metros de altura; hojas oval-lanceoladas, enteras, de entre 5-10 cm de largo; flores pequeñas, blanquecinas, procedentes de las axilas foliares, dispuestas en espigas densas axilares, muy fragrantes.

Paraguay (Departamentos de Central, Cordillera y Alto Paraná) y Bolivia.

Agrotecnología del cultivo

Es una planta que se multiplica por esquejes y tiene la particularidad de ser muy cultivada en los jardines hogareños de las provincias del norte del país, debido a sus virtudes medicinales. Cultivos experimentales realizados a fines de primavera y principios de verano en la provincia de Córdoba, determinaron una separación de 70 cm entre cada planta, lo cual equivale a una densidad aproximada de 20.000 plantas por hectárea. Se emplean labores culturales corrientes como carpidas, riegos por surco (hasta completar una necesidad de 800 mm durante el

Distribución geográfica - Ecología

La familia Verbenaceae comprende 26 géneros y 191 especies, de las cuales 54 son endémicas. La especie *A. pachystachya* se localiza preferentemente en la región noroeste del país (hasta 1.000 metros de altura), en las provincias de Jujuy, Salta, Tucumán, La Rioja, Catamarca, noroeste de las sierras de Córdoba y norte de Santa Fe. También crece en el

período primavera-estival) y herbicidas para control de gramíneas (Manero de Zumelzú, 2000). Un cultivo experimental realizado en Jujuy demostró la posibilidad de realizar dos cortes anuales, seleccionándose el 50% de floración como momento apropiado. Los rendimientos del aceite esencial en masa foliar osciló entre 10-13 kg/100 m³/corte (Zampini *et al.*, 2003). Otro cultivo realizado en el nordeste del país (Paraná, Entre Ríos) arrojó porcentajes de supervivencia del 87%, con un crecimiento promedio (en altura) de 70 cm en 3 meses (Aguado *et al.*, 2003). Estudios agrotecnológicos realizados en Paraguay determinaron que la época recomendada de siembra para *A. polystachya* es entre los meses de agosto y noviembre, siendo la densidad (mudas/hectárea) de 10.000. La vida útil se estimó en 5 años, con 3 cortes por año y un rendimiento kg/ha/año de 3.000 (Gómez Insfrán, 2004).

Parte utilizada

En general se utilizan las hojas. El aceite esencial presenta olor característico, agradable al principio.

Adulterantes -

Identificación del material vegetal

No se citan adulterantes para esta especie. No obstante, sus características morfoanatómicas resultan importantes para diferenciarla de otras Verbenáceas, con las cuales comparte muchas similitudes estructurales. Un estudio anatómico del tallo de *A. polystachya* (Bonzani *et al.*, 2003) reveló lo siguiente:

Estructura primaria: La sección transversal es subhexagonal, con lados ondulados formando costillas y valles. La cutícula se presenta estriada en los ángulos y lisa en los valles; la epidermis, unistratificada, con células de forma subtriangular; indumento glabrescente; tricomas glandulares simples, 1-2 celulares, verrucosos, con cistolitos en su base, a nivel o elevados sobre un cojinete unistratificado. Los tricomas glandulares varían en mayor o menor densidad. Los escasos estomas están elevados (o apenas) en columnas cónico-cilíndricas, mameliformes, o al nivel del resto de las células epidérmicas. En la corteza es común la presencia de una hipodermis colenquimática, seguida de clorénquima y parénquima. Paquetes de fibras perivasculares separadas por parénquima. El sistema vascular los tejidos de conducción se organizan en una eustela; entre los hacellos laterales se observan fibras, a menudo lignificadas. La médula presenta un parénquima muy desarrollado, con células poliédricas más grandes que las corticales, con puntuaciones notables y abundantes espacios intercelulares pequeños.

Estructura secundaria: El felógeno comienza su desarrollo cuando el cambium ya inició su actividad. La peridermis aparece en bordes aislados, a posteriori, se extiende lateralmente por divisiones anticlinares hasta formar una banda continua, la que más tarde conforma un estrato de 6-7 capas de células dilatadas radialmente y de paredes delgadas, poco suberificadas. En el floema y peridermis se diferencian grupos de esclereidas con cristales de oxalato de calcio asociados a sus paredes.

Historia

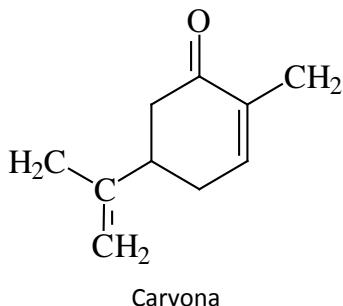
Sobre las propiedades digestivas y sedantes de *A. polystachya* ya dio cuenta Hyeronimus en 1882. Probablemente los Guaraníes hayan empleado esta especie, aunque no existen datos fidedignos al respecto. El nombre genérico *Aloysia* es en honor de María Luisa de Parma (1754-1819), esposa de Carlos IV, rey de España (Lahitte *et al.*, 1998).

Usos etnomedicinales

Tradicionalmente se emplea la infusión de las hojas como tónico digestivo y carminativo (Ratera y Ratera, 1980). La decocción de la corteza se recomienda en Salta (Dep. de Molinos) para los problemas o enfermedades de la matriz (Pochetino y Martínez, 1998). En la región noroccidental del Chaco se emplea la decocción o infusión de las hojas (con el mate) junto con "quemadillo", en trastornos digestivos, hepáticos y contra el empacho (Scarpa, 2002; Campos Navarro y Scarpa, 2013)

Composición química

Los estudios químicos realizados en *A. polystachya* se concentraron mayormente en el aceite esencial. El componente principal del aceite esencial varía de acuerdo a las regiones y los diferentes clones estudiados. Por ejemplo en la provincia de Córdoba se observó en un determinado clon la prevalencia de *carvona* (74-78%), y en otro la de *α-tuyona* (60-74%). El rendimiento en hoja del aceite esencial fue de alrededor de 3.000 kg/ha de hoja seca para cada una de las poblaciones o clones estudiados (Malizia *et al.*, 1997; Viturro *et al.*, 1997). En ejemplares de la provincia de San Luis, se comprobó que la *carvona* (55,1-60,2%) constituye el componente mayoritario del aceite esencial (Elechosa *et al.*, 2003). En un estudio realizado en la provincia de Jujuy, se obtuvo un rendimiento del 3% sobre base seca, destacando entre los componentes mayoritarios: limoneno, cis-tuyona, *carvona* y *sabineno* (Zampini *et al.*, 2003). En un estudio químico de un extracto fluido directo (alcohol 75º) y de un extractivo hexánico de ejemplares provenientes de un vivero del nordeste, no se demostró la presencia de *tuyonas*, siendo el componente mayoritario la *carvona* (Núñez *et al.*, 2003).



En las hojas se ha detectado la presencia de *polifenoles*, aunque en menor concentración que en otras Verbenáceas afines (*Aloysia gratissima* var. *gratissima*; *Lippia integrifolia*); pero el tenor de ácidos hidroxicinámicos (calculados en mg de ácido clorogénico / g de material seco) ha resultado mayor que en las otras dos especies (Ricco *et al.*, 2010).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

A pesar de su amplio empleo medicinal, son muy escasos los reportes científicos sobre esta especie. Vale la pena destacar, sin embargo, que existen estudios de importancia realizados sobre la actividad sedante.

Acción sobre el sistema nervioso central: La presencia de *tuyona* en el aceite esencial sería determinante de sus propiedades sedativas. Con el propósito de verificar esta propiedad atribuida por la medicina popular, Mora *et al* (2002; 2005) llevaron a cabo un estudio en ratas con un extracto hidroalcohólico de *A. polystachya* (vía i.p.) en diferentes concentraciones (1,56-3,12-12,5-25 y 50 mg/k). Se administró el extracto y pasados 30 minutos se realizaron diferentes valoraciones en los animales, incluyendo motilidad total, natación forzada, exploración en laberinto en cruz y adquisición de respuestas condicionadas de evitación activa. Se observó una marcada disminución (dosis-dependiente) de la motilidad total, verificada a través de la actividad locomotora, sacudidas de cabeza, y tiempo de acicalamiento, entre otros. No se generaron cambios significativos en la exploración laberíntica. En el ensayo de natación forzada, todas las dosis evaluadas disminuyeron el período de inmovilidad en forma similar a la *fluoxetina* (10 mg/k vía i.p.) e *imipramina* (12,5 mg/k vía i.p.), aumentando significativamente las conductas de escalamiento y natación. A su vez, el extracto indujo una marcada inhibición en la capacidad de adquirir una respuesta condicionada de evitación activa. Los resultados obtenidos in-

dican que el extracto hidroalcohólico de *A. polystachya* genera en ratas una potente actividad sedante así como un efecto antidepresivo. La inhibición del condicionamiento de evitación activa sugiere propiedades neurolépticas asociadas al bloqueo de la transmisión dopaminérgica cerebral.

En un estudio posterior, Hellion-Ibarrola *et al.* (2008) confirmaron el efecto antidepresivo del extracto hidroalcohólico y de distintas fracciones en ratas en el ensayo de natación forzada. También observaron que la fracción más activa estaría compuesta principalmente por *compuestos fenólicos* y en menor medida *terpenos*, aunque no se observó la presencia de *flavonoides*. Un estudio preliminar da cuenta de que el mecanismo de acción ansiolítico sería diferente al del *Diazepam*, que actúa por modulación de los receptores GABA(A) (Hellion-Ibarrola *et al.*, 2006).

Propiedades digestivas: La presencia de *carvona* en el aceite esencial le confiere a la especie propiedades eupépticas, antiespasmódicas y carminativas. Debe tenerse en cuenta que la *carvona* es el constituyente principal del aceite esencial de alcarravea (*Carum carvi L.*), una especie mundialmente reconocida como carminativa (Núñez *et al.*, 2003; Alonso, 2004). La actividad antiespasmódica fue comprobada tanto en infusiones como en tintura, siendo la *carvona* del aceite esencial el componente más importante. El mecanismo de acción se debe a un bloqueo del influjo de calcio, de tipo no competitivo (Consolini *et al.*, 2011).

Otras actividades de interés: El aceite esencial de *A. polystachya* demostró muy buenas propiedades como pediculicida en test sobre *Pediculus humanus capitidis* (Toloza *et al.*, 2005). La actividad antioxidante de los polifenoles de las hojas ha resultado baja en relación a otras especies relacionadas (*Aloysia gratissima* var. *gratissima*; *Lippia integrifolia*). (Ricco *et al.*, 2010). Por su parte, el aceite esencial ha demostrado propiedades insecticidas frente a *Aedes aegypti* (Gleiser *et al.*, 2011) y sobre *Rhizopertha dominica*, una plaga importante que afecta a los granos en la etapa de poscosecha (Benzi *et al.*, 2010). También resultó efectivo contra *Nezara viridula*, una plaga que ataca los cultivos de soja (Werdin González *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

En dosis adecuadas y durante cortos períodos de tratamiento, no se observaron efectos adversos y/o tóxicos. Dentro de las diferentes técnicas que evalúan genotoxicidad en especies, se encuentra la electroforesis de una sola célula o *ensayo del come-*

ta. Esta técnica permite la evaluación de los niveles de daño sin la necesidad de trabajar con células en proliferación. En dicho test, el extracto acuoso de hojas de *burrito* no ha demostrado toxicidad (Ricco et al., 2010).

La presencia de *tuyona* y *carvona* en el aceite esencial hace que su uso medicinal deba estar controlado, atento que su empleo prolongado o en altas dosis puede acarrear neurotoxicidad, y en especial fenómenos convulsivos (Pellecuer, 1995). Se observó que plantas infectadas con el hongo *Prospodium lippiae* producen un incremento en los niveles de *carvona* (hasta 72%), disminuyendo al 0% los niveles de *tuyona*. Este dato es muy importante a efectos de poder obtener especies libres de *tuyona* (Cabanillas et al., 2003). En la ciudad de Rosario (Santa

Fe) se documentaron algunos casos de diarrea tras la ingesta de infusiones con esta planta (Prada et al., 2003). En estudios en ratas que evaluaron satisfactoriamente la actividad ansiolítica de esta especie, se observaron efectos deletéreos sobre la capacidad cognitiva de los animales (Mora et al., 2005).

Contraindicaciones

Debido a la presencia de *tuyona* en el aceite esencial, no se recomienda la prescripción de esta especie durante el embarazo y lactancia.

Formas galénicas

Infusión: Al 1%, a partir de las hojas. Se toma 1 taza después de cada comida principal. Pueden incluirse algunas hojitas en el mate

Referencias:

- Aguado M, Núñez M, Dudik H, Bela A, et al. Cultivo de *Aloysia polystachya*, obtención y propiedades físicas de sus soluciones extractivas: ensayos exploratorios. Universidad Nacional del Noreste. Proyecto de Investigación PI 594, SECyT-UNNE – CONICET, 2003.
- Benzi B, Sánchez Chopá C, Ferrero A. Comparación del efecto insecticida de dos especies de *Aloysia* (Verbenaceae) sobre *Rhizopertha dominica* (Insecta, Coleoptera, Bostrichidae). Blacpma 2010; 8 (2): 151-3.
- Bonzani N, Filippa E, Barboza G. Estudio anatómico comparativo del tallo en algunas especies de Verbenáceas. Anales del Instituto de Biología (UNAM) 2003; 74: 31-45.
- Cabanillas C, López M, Daniele G, Zygadlo J. Essential oil composition of *Aloysia pachystachya* under rust disease. Flav Frag J. 2003; 18: 446-448.
- Campos Navarro R, Scarpa G. The cultural-bound disease “empacho” in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. J Ethnopharmacol. 2013; 148(2):349-60.
- Consolini A, Berardi A, Rosella M, Volonté M. Antispasmodic effects of *Aloysia polystachya* and *A. gratissima* tinctures and extracts are due to non-competitive inhibition of intestinal contractility induced by acetylcholine and calcium. Rev Brasil Farmacogn. AOP 12811, 2011.
- Elechosa M, Juárez M, Molina A, Strasser B, et al. Estudios fitoquímico en poblaciones de especies aromáticas nativas de la provincia de San Luis. Bol Soc Arg Bot. 2003; 38 (Supl.): 207.
- Gleiser R, Bonino M, Zygadlo J. Repellence of essential oils of aromatic plants growing in Argentina against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Parasitol Res. 2011; 108(1): 69-78.
- Gómez Insfrán J. Estudio de posibilidades de desarrollo y difusión de las plantas medicinales y aromáticas del Paraguay. Técnica DISE/Ministerio de Agricultura del Paraguay. Informe Técnico, 2004.
- Hellión-Ibarrola M, Ibarrola D, Montalbetti Y, Kennedy M, et al. The antidepressant-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. Phytomedicine 2008; 15: 478-83.
- Hellión-Ibarrola M, Ibarrola D, Montalbetti Y, Kennedy M, et al. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. J Ethnopharmacol. 2006; 105: 400-8.
- Hieronymus J. Plantae Diaphoricae Florae Argentineae. Buenos Aires: Ed. Guillermo Kraft, 1882.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Malizia R, Molli J, Cardell D, Retamar J. Selección de material para cultivo en *Aloysia polystachya* (Gris.) Mold. Abstract O-001. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina 10-15 nov 1997.
- Manero de Zumelzú D. Mejoramiento genético del té de burro. Prensa aromática 2000; 21: 9.
- Mora S, Díaz Véliz G, Coto Morales T, Quirón S, Helión Ibarrola M. Efectos conductuales de la administración de un extracto hidroalcohólico de *Aloysia polystachya* en ratas. Comunicación oral. II Congreso de Fitoterapia. XXIII Reunión de la AEMN. II Reunión SEFIT. Barcelona, España, 2002.
- Mora S, Díaz-Véliz G, Millán R, Lungenstrass H, et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from *Aloysia polystachya* in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2005; 82: 373-8.
- Mora S, Lungenstrass H, Millán R, Díaz Véliz G. Efectos de plantas medicinales sobre el aprendizaje y memoria de

respuestas condicionadas en ratas. 1º Congreso de Fitoterápicos de Mercosur. Montevideo, Uruguay, 28 nov-2 dic. Abstract P-67.

Núñez M, Aguado M, Bela A, Dudik H, et al. Caracterización de polvos obtenidos a partir de extractos de *Aloysia polystachya* destinados a compresión directa. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. UNNE, 2003. Resumen E-057.

Pellecuer J. Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. Natura Medicatrix. 1995; 37: 36-40.

Pochetino M, Martínez M. Apunte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: Científicas Americanas. 1998; 55-86.

Prada D, Evangelista M, Aíta A, Gurni A, Piola J. Adaptación para la Atención Primaria de la Salud de una clasificación de plantas tóxicas. Revista de Toxicología en Línea. www.sertox.com.ar 2003; 1-16.

Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 150.

Ricco R, Wagner M, Portmann E, Reides C et al. Análisis de polifenoles, actividad antioxidante y genotoxicidad en especies argentinas de *Lippia* y *Aloysia* (Verbenaceae). Blacpma 2010; 9 (5): 388-396.

Scarpa G. Plantas empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. Dominguezia 2002; 18: 36-50.

Toloza A, Mougabure Cueto G, Zygadlo J, Zerba E, Picollo M. Fumigant bioactivity of essential oils from native Argentinean plants against head lice *Pediculus humanus capititis*. 1º Congreso de Fitoterápicos de Mercosur. Montevideo, Uruguay, 28 nov-2 dic 2005. Abstract P-53.

Viturro C, Molina A, Saavedra O, Campos E, Molina S. Aceites esenciales no tradicionales a partir de algunas especies aromáticas silvestres. Anales de Saipa. 1997; 15: 41-48.

Werdin González J, Gutiérrez M, Murray A, Ferrero A. Biological activity of essential oils from *Aloysia polystachya* and *Aloysia citriodora* (Verbenaceae) against the soybean pest *Nezara viridula* (Hemiptera: Pentatomidae). Nat Prod Commun. 2010; 5(2):301-6.

Zampini S, Viturro C, Molina A. Estudio preliminar del manejo agrícola de *Aloysia polystachya* (Gris.) Mold. Jornadas de Investigación Científico-Tecnológica. Posadas, Misiones, 29-31 oct 2003. Abstract P-95.

Cabo toril

Nombre Científico: *Hypericum connatum* Lam.

Familia: Guttiferae (Clusiaceae).

Nombres populares:

Español: *cabo toril, cabotoril, cabo torí, corazóncillo, yerba del toro, sombrerito, oreja de gato.*

Guaraní: *ca’avó torí, toro ca’á.*



Sinonimia: *Brathys connota* (Lam.) Spach., *Hypericum chlorifolium* A. St. Hil., *H. cyathifolium* Larrañaga, *Sarotha connata* (Lam.) Y. Kimura.

Resumen

El Cabo Toril (*Hypericum connatum* - Guttiferae) es una planta de características invasoras que crece en el norte y centro de nuestro país, empleándose tradicionalmente para combatir afecciones hepáticas, cardíacas y respiratorias. Hasta el momento no han podido comprobarse científicamente estos usos. Si bien se halla emparentada con *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan o hipérico), la ausencia de hypericina, hyperforina y pseudohipericina en su composición química, sumado a algunos ensayos negativos realizados en animales, descarta su potencial antidepresivo. A su favor, se puede inferir usos potenciales en el campo de la veterinaria frente a lentivirus, y de la oncología experimental, más específicamente en gliomas humanos.

Summary

Cabo Toril (*Hypericum connatum* - Guttiferae) is an invasive herb that grows in the Northern and Central areas of Argentina. Traditionally, *H. connatum* is used in the treatment of liver, heart and lung diseases, although none of these uses has been pharmacologically confirmed. Although closely related to *H. perforatum* (St. John's Wort), antidepressant properties can not be attributed to cabo toril, mostly due to the absence of hypericin, hyperforin and pseudo-hypericin. However, some interesting results have been observed in the fields of experimental oncology and virology.

Descripción botánica

Se trata de un subarbusto perenne, erecto, ramificado dicotómicamente, de hasta 30-70 cm de altura; ramoso en la base, tallos glabros hojosos hasta la inflorescencia. Hojas opuestas, de 1.5-3 cm de largo por 3-4 cm de ancho, ovoides o semicirculares, obtusas en el ápice, connatas totalmente en la base, enteras, glabras, glaucas en la cara inferior y con puntuaciones negras. Flores numerosas, amarillas, dispuestas en cimas más o menos dicotómicas, pedicelos glabros de 1-5 mm de largo; sépalos ovado-lanceolados, acuminados, punteados en el dorso, de unos 5 mm de longitud. El fruto es una cápsula de forma ovoidal, de 5-7 mm de longitud, 5-rostrada, con numerosas semillas en su interior (Cabrera, 1965).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Hypericum* presenta aproximadamente 350 especies pertenecientes a regiones templadas y subtropicales del planeta. *H. connatum* es una heliófila de campo húmedo y seco y xerófila selectiva. Se distribuye en el sur de Brasil (desde São Paulo hasta Rio Grande do Sul), Paraguay, Uruguay y norte y centro de Argentina (Slusarski et al., 2002). En la provincia de Buenos Aires es frecuente hallarla en las sierras de Tandil y de la Ventana (Cabrera, 1965; Ratera y Ratera, 1980). Prácticamente se desarrolla en suelos rocosos siendo infrecuente en campos húmedos o en bañados.

Usos etnomedicinales

A la planta se le atribuyen propiedades tónico-estimulantes, vulnerarias, cardiotónicas, digestivas y hepáticas. La infusión de las hojas sería útil en casos de

afecciones de las vías respiratorias, incluyendo tos, catarros y asma bronquial (Ratera y Ratera, 1980). Se recomienda la infusión de las flores como aperitiva, y estimulante de las secreciones digestivas y biliares, en tanto la esencia es reputada como antiséptica (Marzocca, 1997). La infusión o decocción de la parte aérea se emplea para problemas cardíacos y también como ungüento para curar golpes (Martínez Crovetto, 1981; Weiss, 1988).

En algunas zonas de la provincia de Buenos Aires se emplea la infusión como hipotensora arterial (Cortellá y Pochettino, 1999). En el noroeste de Argentina la emplean también como masticatoria (Vignale, 1998). En Brasil se recomienda como antiespasmódica, vulneraria y antiofídica. En forma de gárgaras, contra anginas, aftas y estomatitis (Mentz, 1997).

Otros usos

El noroeste de Argentina se emplea como forrajera (Vignale, 1998).

Historia

El nombre genérico *Hypericum* deriva del griego “hyperikon”, simbolismo referido a *aquello que está por encima de las imágenes*, en alusión a la propiedad atribuida a *Hypericum perforatum* de “espantar los malos espíritus”. St. Hilaire en 1824, Martius en 1843 y Parodi en 1881 (todos citados por Toursarkissian, 1980) recomendaban el empleo de esta especie como astringente y vulneraria, a partir de la toma de infusiones de las sumidades floridas.

Parte utilizada

Parte aérea o sumidad florida.

Composición química

Partes aéreas: taninos (11%), flavonoides (*quercitrina, isoquercitrina, epicatequina, rutina y apigenina*), ácidos fenólicos (*ácido clorogénico, ácido p-cumárico, ácido cafeico*), derivados diméricos de *floroglucinol* y *benzopiranos* (Bernardi et al., 2001, Frattiani et al., 2013). No se hallaron *hipericina, pseudohipericina, hiperforina*, todos ellos presentes en *H. perforatum L* (Schmitt et al., 2001; Mans et al., 2002; Dall'Agnol et al., 2003). Fritz et al. (2007) mencionan la presencia de *hiperbrasilol B*, un derivado del *floroglucinol*, así como de los flavonoides *amentoflavona, hiperósido, guaijaverina y luteoforol*.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento son pocos los estudios farmacológicos realizados en esta especie. Destacan algunas investigaciones en el campo de la microbiología y de la oncología experimental.

Acción antimicrobiana y antiviral: Se observó una actividad antifúngica leve frente a *Aspergillus sp, Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum* en los extractos metanólico y fracciones de éter de petróleo de las hojas (Zacchino et al., 2002). También se observó una actividad inhibitoria *in vitro* leve frente a *Staphylococcus aureus* en el extracto metanólico, mientras que no se detectó actividad frente a *Bacillus subtilis, Escherichia coli, Streptococcus epidermidis* y *Saccharomyces cerevisiae* (Dall'Agnol et al., 2003). El extracto etilacetato exhibió actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa* (Frattiani et al., 2013). El extracto metanólico demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente al virus de la inmunodeficiencia felina, un lentivirus que afecta especialmente a gatos (Schmitt et al., 2001). En un ensayo *in vitro* se observó que el *luteoforol* posee actividad antiviral frente a HSV-1, cepas KOS y VR733 (Fritz et al., 2007).

Actividad antitumoral: En el campo de la oncología experimental, se realizaron algunos estudios con extractos purificados de las partes aéreas. La fracción obtenida con éter de petróleo demostró una interesante actividad inhibitoria (50%) sobre cultivos de glioma humano A-172, con una $IC_{50} = 30-40 \mu\text{g/ml}$ a una concentración $\leq 30 \mu\text{g/ml}$ (Mans et al., 2002). En cambio, sobre las líneas celulares de carcinoma colónico humano HT-29 y carcinoma de pulmón H-460, los resultados antiproliferativos fueron considerados débiles (Ferraz et al., 2005).

Otras acciones de interés: La presencia de *ácido clorogénico* podría justificar su actividad a nivel hepático (como colagogo-colerético), mientras que el alto tenor en *taninos* estaría relacionado a su uso popular en afecciones bucofaríngeas (Bernardi et al., 2001). Un ensayo de actividad antidepresiva en ratas (test del nado forzado), arrojó resultados negativos para esta especie. Tampoco se observó inhibición de la enzima MAO en preparados de mitocondrias de cerebro de ratas (Gnerre et al., 2001). En cambio, se observó actividad anticolinesterasa *in vitro* del extracto bruto de *H. connatum*, en un modelo que evalúa drogas que puedan ser validadas a futuro contra la enfermedad de Alzheimer (Botas et al., 2007).

Efectos adversos - Toxicidad

Se desconocen en las formas de uso popular.

Contraindicaciones

No ha sido evaluada la seguridad de esta planta durante el embarazo y lactancia, por lo que se desaconseja su toma en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Infusión: A partir de las partes aéreas. Dos cucharaditas por taza. Agregar agua caliente. Reposar. Colar. Tomar 2-3 tazas al día.

Decocción: en aplicación externa, al 5-10% (Berdoncés, 1998).

Referencias

- Berdoncés J. Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales. Barcelona: Tikal, 1998.
- Bernardi A, Albring D, Ferraz A, Bordignon S, et al. Flavonóides, taninos e outros compostos fenólicos em espécies de *Hypericum* nativas do sul de Brasil. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia (Argentina). 8-11 abr 2001. Abstract P-42.
- Botas G, Matos D, Cruz R, Cardoso Lopes E, et al. Avaliação e quantificação da atividade anticolinesterásica em plantas medicinais e própolis do Rio de Janeiro. J Brasil Fitomedicina 2007; 5 (1-2): 18.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo IV. Buenos Aires: Colección INTA, 1965.
- Cortella A, Pochettino M. Plants employed for hypotensive infusions in urban areas of Argentina. Int J Pharmacog. 1999; 37: 97-104.
- Dall'Agnol R, Ferraz A, Bernardi A, Albring D, et al. Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. Phytomedicine 2003; 10: 511-516.
- Ferraz A, Faria D, Benneti M, da Rocha A, et al. Screening for antiproliferative activity of six southern Brazilian species of *Hypericum*. Phytomedicine 2005; 12: 112-115.
- Fratianni F, Nazzaro F, Marandino A, Fusco Mdel R, Còppola R, De Feo V, De Martino L. Biochemical composition, antimicrobial activities, and anti-quorum-sensing activities of ethanol and ethyl acetate extracts from *Hypericum connatum* Lam. (*Guttiferae*). J Med Food. 2013; 16 (5):454-9.
- Fritz D, Venturi C, Cargini S, Schripsema J, et al. Herpes virus inhibitory substances from *Hypericum connatum* Lam., a plant used in southern Brazil to treat oral lesions. J Ethnopharmacol. 2007; 113: 517-2.
- Gnerre C, von Poser G, Ferraz A, Viana A, et al. Monoamine oxidase inhibitory activity of some *Hypericum* species native to South Brazil. J Pharm Pharmacol. 2001; 53: 1273-1279.
- Mans D, da Rocha B, Schwartmann G. Anti-cancer drug discovery and development in Brazil: targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anti-cancer compounds. The Oncologist. 2000; 5: 185-198.
- Martínez Crovetto R. Plantas reguladoras de la fecundidad utilizadas en la medicina popular del nordeste argentino. Parodiana 1981; 1: 97-117.
- Marzocca A. Vademécum de Malezas de la Argentina: Exóticas e Indígenas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mertz L, Lutzemberger L, Schenkel E. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul: notas sobre a obra de D'Avila (1910). Cadernos de Farmácia 1997; 15: 25-47.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Schmitt A, Ravazzolo A, von Poser G. Investigation of some *Hypericum* species native to Southern of Brazil for antiviral activity. J Ethnopharmacol. 2001; 77: 239-245.
- Slusarski S, Cervi A, Guimaraes O. Estudo taxonômico do gênero *Hypericum* L. (Clusiaceae Lindley) no estado do Paraná, Brasil. Anais do XII Semana de Biologia Unioeste. Cascavel, Paraná, 9-13 set 2002.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vignale D. Los estudios etnobotánicos en el NOA. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-1998. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Weiss R. Herbal Medicine. Gothenburg (Sweden): AB Arcanum/Beaconsfield (England): Beaconsfield Pub, 1988.
- Zacchino S, Fenner R, Sortino M, Kuze Rates S, et al. Atividade antifúngica de espécies de *Hypericum* nativas do RS (Brasil). Abstract P-40. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, 8-10 may 2002.

Cadillo

Nombre Científico: *Acaena magellanica* (Lam.) Vahl.

Familia: Rosaceae.

Nombres populares:

Español: *cadillo, abrojo, amor seco*.

Inglés: *pricky burr*.

Sinonimia: *Acaena acutifida* Bitter, *A. adscendens* Vahl var. *Hook.*, *A. adscendens* Vahl. *Enum.*, *A. brachyglochin* Bitter, *A. cadilla* Hook., *A. canescens* Phil., *A. closiana* Gay, *A. colchaguensis* Bitter, *A. coxi* Phil., *A. depauperata* Bitter, *A. dimorphoglochin* Bitter, *A. exaltata* Bitter, *A. frondosibracteata* Bitter, *A. glandulifera* Bitter, *A. glaucella* Bitter, *A. grandistipula* Bitter, *A. grossifolia* Bitter, *A. hirsuta* Phil., *A. hirta* Citerne, *A. humilis* Bitter, *A. ischnostemon* Bitter, *A. krausei* Phil., *A. laevigata* W.T. Aiton, *A. longearistata* H. Ross, *A. longisepala* Bitter, *A. longistipula* Bitter, *A. macrophyes* Bitter, *A. macropoda* Bitter, *A. macrostemon* Hook. f., *A. molliuscula* Bitter, *A. neglecta* Bitter, *A. novemdentata* Bitter, *A. obtusiloba* Bitter, *A. oligodonta*, *A. oligoglochin* Bitter, *A. parvifoliolata* Bitter, *A. petiolulata* Phil., *A. philippii* Gand., *A. plioglochin* Bitter, *Acaena purpureistigma* Bitter, *A. rubescens* Bitter, *A. subflaccida* Bitter, *A. subnitens* Kalela, *A. triglochin* Bitter, *A. venulosa* Griseb. (Marticorena y Cavieres, 2000).



Resumen

El cadillo (*Acaena magellanica* – Rosáceas) es una planta poco estudiada en la actualidad, a pesar de su amplia dispersión geográfica. Utilizado popularmente en el tratamiento de cistitis, como colagogo y sedante, podrían resultar de interés algunos estudios experimentales relacionados con la actividad antiinflamatoria e hipoglucemiente. No obstante, se requerirá un mayor número de experiencias farmacológicas con el objeto de confirmar las propiedades atribuidas por la medicina popular.

Summary

Although Pricky burr (*Acaena magellanica* – Rosaceae) is perhaps one of the most widely distributed species throughout Argentina, there is very little pharmacological and phytochemical information on this species. Popularly used in the treatment of cystitis, and as a cholagogue and sedative, some preliminary experimental results have shown antiinflammatory and hypoglycemic activity in the extracts. However, further research will be necessary in order to confirm the medicinal uses of this plant.

Descripción botánica

Se trata de una planta herbácea perenne, postrada a ascendente, que alcanza entre 5-60 cm de alto; rizomas largos y superficiales; tallos rastreros o decumbentes; hojas oblongas, glabras, pubescentes, de 2-8 cm de largo por 1,3 a 2,5 cm de ancho, 5-8 pares de folíolos de 7-20 mm de largo por 4-12 mm de ancho, oblongos a elíptico-oblongos. Flores provistas de 4-5 sépalas, de 1,5-1,8 mm de largo por 0,6 a 1 mm de ancho, elípticos u oblongo-elípticos; inflorescencia en cabezuela de hasta 35 mm de diámetro; fruto semiesférico, piloso, provisto de espinas en los ángulos

superiores. La planta florece entre noviembre y marzo (Marticorena y Cavieres, 2000; Padín, 1999).

Acaena magellanica es una especie morfológicamente muy variable y se conoce por presentar un amplio rango de anomalías, tanto en sus partes florales como vegetativas (por ejemplo: flores largamente pediceladas). Esta variabilidad provocó que se describieran muchos taxas, lo que generó un gran número de nombres que posteriormente, debido a revisiones más modernas, han pasado a sinonimias (Grondona, 1964; Walton, 1975).

Distribución geográfica - Ecología

Es probablemente la planta que más amplia distribución geográfica presenta en Argentina, abarcando desde el noroeste hasta Tierra del Fuego e Islas del Atlántico sur. Crece entre 0-1.100 metros s.n.m., habitando lindes de bosques, turberas, mallines, cañadones y cursos fluviales. Esta planta resiste temperaturas bajas (hasta -20°C), pudiendo estar cubierta de nieve durante varios meses (Padin, 1999).

Agrotecnología del cultivo

No se hallaron referencias del cultivo de esta especie. Los frutos están adaptados para ser dispersados por animales. Las características espinosas del mismo permiten a este adherirse fuertemente a pelos y plumas de animales asegurando así una muy efectiva dispersión. Este fenómeno es particularmente importante en islas oceánicas, donde las aves marinas actúan como agentes de dispersión.

Parte utilizada

Los trabajos publicados hacen referencia al empleo de la planta entera, o de sus partes aéreas.

Historia

El nombre genérico *Acaena* proviene del griego *akama*, que significa: *punta, espina, agujón*, aludiendo a las espinas del cáliz. En tanto *magellanica* se refiere a su hábitat relacionado con el Estrecho de Magallanes. Aunque en la actualidad presenta una amplia distribución geográfica, se piensa que esta distribución sólo se ha alcanzado durante el período cuaternario, posterior a las glaciaciones pleistocénicas (Walton, 1976).

Se postula que el *cadillo* pudo haberse refugiado durante las glaciaciones en las partes no glaciatas del sur de Sudamérica o en las Islas Kerguelen. Posteriormente, la adaptación de sus frutos a ser transportados por animales, especialmente aves que vuelan grandes distancias, habría favorecido su expansión a nuevos territorios a medida que los hielos fueron retrocediendo. La capacidad de reproducirse tanto en forma vegetativa como sexual, y el alto grado de plasticidad morfológica que le permite adaptarse a distintas condiciones microclimáticas, serían otros factores claves en el desarrollo del amplio rango de distribución que presenta en la actualidad (Walton, 1975; 1977).

Usos etnomedicinales

Se emplea en casos de cistitis, como colagogo y sedante (Itkin, 2004; Marzocca, 1997; Roig, 2001; Toursarkissian, 1980).

Constitución química

Se indica la presencia de terpenos, flavonoides (3-O-*β-D-glucósido* y 3-O-*β-D-galactósido de quercentina*) y taninos (*ácido elágico*). El contenido total de compuestos fenólicos en la droga cruda es de 5,30%, correspondiéndole 3,91% de taninos y 0,057% a flavonoides. El *ácido elágico* sería el principal constituyente fenólico. De la fracción polar del extracto metanólico se obtuvo el *ácido torméntico* (Feresin *et al.*, 2001).

Acciones farmacológicas

No se realizaron estudios en humanos. Para una mejor comprensión se dividen los ensayos de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antimicrobiana: El extracto etanólico de la planta entera demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia* sp. La misma demostró ser superior a la observada en los extractos acuoso y metanólico (Feresin *et al.*, 2000).

Actividad analgésica - antiinflamatoria - antipirética: Los extractos etanólico, diclorometano y metanólico (este último desprovisto de la fracción lipídica) de la planta entera, en dosis de 600 mg/kg, demostraron en cobayos propiedades antiinflamatorias en el test de edema plantar bajo inducción con *carragenina*. Los porcentajes de inhibición fueron del 43,2%, 40,5% y 42,1%, respectivamente. En forma de infusión (20% w/v) el suministro oral a ratas de 16 ml/kg, también demostró actividad analgésica en el test de contracciones abdominales por *ácido acético*. En tanto, el extracto etanólico no demostró una significativa actividad antipirética en dosis de hasta 600 mg/k (Feresin *et al.*, 2002).

Otras acciones de interés: Los extractos metanólico y etanólico de la planta entera demostraron actividad antioxidante *in vitro* en el ensayo de decoloración de DPPH (difenilpicril-hidrazilo). En dicha actividad intervendrían compuestos fenólicos y flavonoides tales como *quercentina* (y derivados), el *ácido elágico* y la *catequina* (Feresin *et al.*, 2001; 2002). Por su parte, los derivados del *ácido torméntico* poseerían efectos hipoglucemiantes. En ese sentido, se demostró que los *taninos* y *polifenoles* de la droga cruda disminuyen la absorción de glucosa en tracto gastrointestinal (Feresin *et al.*, 2001).

Toxicología - Efectos adversos

No se han documentado.

Contraindicaciones

No existe información al respecto.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

No se ha obtenido información sobre dosificaciones y formas galénicas apropiadas para esta especie.

Referencias

- Feresin G, Tapia A, Bustos D. Antibacterial activity of some medicinal plants from San Juan, Argentina. *Fitoterapia* 2000; 71: 429-432.
- Feresin G, Tapia A, Gutierrez R, Delporte C, *et al.* Free radical scavengers, anti-inflammatory and analgesic activity of *Acaena magellanica*. *J Pharm Pharmacol.* 2002; 54: 835-844.
- Feresin G, Tapia A, Gutiérrez R, Schmeda-Hirschmann G. Atrapadores de radicales libres y una saponina de *Acaena magellanica*. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia (Argentina), 8-11 abr 2001. Abstract P-52.
- Grondona E. Las especies argentinas de *Acaena* (Rosaceae). *Darwiniana* 1964; 13: 209-342.
- Itkin S. Plantas de la Patagonia para la Salud. Bariloche: Caleuche, 2004.
- Marticorena A, Cavieres L. *Acaena magellanica* (Lam.) Vahl (Rosaceae). *Gayana Bot.* 2000; 57: 107-113.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la República Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Padín O. Caracterización de la biodiversidad de la franja costera Norte de Tierra del Fuego. Tierra del Fuego: Talfina, 1999
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo, EDIUNC, 2001.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Walton, D. Taxonomic notes on South American species of genus *Acaena* L. (Rosaceae). *Darwiniana* 1975; 19: 500-509.
- Walton D. Dry matter production in *Acaena* (Rosaceae) on a subantarctic island. *J Ecol.* 1976; 64: 339-415
- Walton D. Studies on *Acaena* (Rosaceae): I. Seed germination, growth and establishment. *Br Antarct Surv Bull.* 1977; 45: 29-40.

Calafate

Nombre Científico: *Berberis buxifolia* Lam.

Familia: Berberidaceae

Nombres populares:

Español: *calafate, michay*.

Inglés: *box-leaved barberry, barberry, Magellan barberry*

Mapuche: *cheu-cheu*.

Sinonimia: *Berberis spinosissima* (Reiche) Ahrendt



Resumen

A pesar de no ser una especie muy empleada en la actualidad, el fruto de *Berberis buxifolia* (Berberidaceae), también conocido por el nombre vernáculo de calafate posee una larga tradición de uso por parte de las etnias Mapuches en el tratamiento de problemas inmunológicos. Precisamente el hallazgo del alcaloide berberina, de comprobada actividad antimicrobiana, corrobora el uso etnomedicinal propuesto. Las múltiples propiedades demostradas por este alcaloide ameritan una mayor investigación con esta especie, la cual contiene un enorme potencial biológico.

Summary

In spite of the fact that the medicinal use of Magellan barberry (*Berberis buxifolia* - Berberidaceae) is not so common now days, this has been an extremely important species among the Mapuche ethnic group in the treatment of immunological ailments. Much of the biological activity claimed for this species may be linked to the presence of the alkaloid berberine, of proven antimicrobial activity. Due to the fact that this alkaloid has shown several pharmacological actions of interest, there is no doubt that *B. buxifolia* should be a subject of further biological studies in the future.

Descripción botánica

Arbusto perenne, rizomatoso, muy ramificado que puede alcanzar entre 1 y 1,5 metros de alto, caracterizado por presentar fuertes espinas tripartidas en las axilas, aunque sólo la central se encuentra bien desarrollada; hojas en fascículos, elípticas, de consistencia coriácea, con un mucus en el extremo y borde liso; flores amarillo-anaranjadas, solitarias y pediceladas, de 10 mm de diámetro, conteniendo seis pétalos; fruto en forma de baya globosa, con 1-9 semillas en su interior, color negro-azulado que mancha los labios de quien lo ingiera. Florece desde noviembre y fructifica de enero a marzo (Tell *et al.*, 1997; Rapoport *et al.*, 1999).

Tierra del Fuego (en Argentina) y hasta la región de Curicó en Chile. Se lo ubica dentro de bosques, retamales, matorrales de ñire o también en zonas esteparias y en la ribera de ríos, lagos y lagunas entre los 0-450 metros s.n.m. (Rapoport *et al.*, 1999; Haloua, 1999). Si bien se cita su presencia en Mendoza, es muy raro encontrarlo allí. Existen referencias de Lorenz y Niederlein, citados por Roig (2001), sobre la presencia de *B. microphylla* G. en la zona de Payén, en tanto Eduardo Carette, también citado por Roig, halló la misma especie en la región del Nevado.

Cultivo

La especie se cultiva como ornamental. Arena *et al.* (2000) establecieron un sistema de micropropagación in vitro de los meristemas, con un 80% de éxito en cuanto al enraizamiento de los tejidos.

Distribución geográfica - Ecología

B. buxifolia se encuentra en la estepa patagónica y bosques subantárticos de Argentina. Crece en la zona cordillerana desde Mendoza y Neuquén hasta

Adulterantes

Pueden existir confusiones con otras especies denominadas también *calafate*. Por ejemplo, con este nombre común se conocen en el sur del país a otras especies de *Berberis*, por ejemplo *B. bariloensis*; *B. heterophylla* y *B. parodii*. Respecto a la primera, se la encuentra únicamente en ñirantales y bosques aledaños a la costa del lago Nahuel Huapi. Tiene una altura similar a *B. buxifolia*, presentando hojas alternas o aparentemente fasciculadas; flores amarillas; fruto subgloboso de 1 cm de diámetro. En las axilas posee espinas bien desarrolladas divididas en 3-5 puntas (Tell *et al.*, 1997). *B. heterophylla*, por otra parte, abunda en el Parque Nacional Los Glaciares, en las inmediaciones de calafate y Lago Argentino. Caracteriza por sus hojas espatuladas, largamente atenuadas en la base, las que pueden presentar 3-5 dientes en el tercio superior. Finalmente *B. parodii* se halla en los parques nacionales Lanín y Nahuel Huapi, alcanzando hasta 6 metros de alto. Presenta espinas tripartitas con una punta central mucho más desarrollada que en los casos anteriores. Las hojas son de color verde oscuro en la cara superior (Tell *et al.*, 1997).

Usos etnomedicinales

Las hojas, corteza y madera se recomiendan por sus propiedades astringentes, febrífugas y digestivas. También en afecciones hepáticas (Ratera y Ratera, 1980). La comunidad Mapuche emplea el fruto en casos de resfíos y fiebre intermitente (Conticello *et al.*, 1997). También como refrescantes y laxantes suaves. En tanto las raíces y cortezas eran utilizadas como tónico-energizante.

Otros usos

Los Mapuches elaboran una especie de "chicha" a partir de la fermentación del fruto en mezcla con el "chacai", o sino el "vino de calafate" con la fermentación sola del fruto, sin mezclarlo a otras plantas (Conticello *et al.*, 1997; Haloua, 1999). Las bayas tienen sabor dulce acidulado y pueden comerse frescas. Asimismo, se preparan dulces, refrescos y jarabes mezclando los frutos con azúcar. Los frutos también son utilizados por los Mapuches para teñir de rojo, mientras que la raíz decortezada sirve para teñir la lana de amarillo (Rapoport *et al.*, 1999).

Parte utilizada

Frutos, hojas, corteza o raíz.

Historia

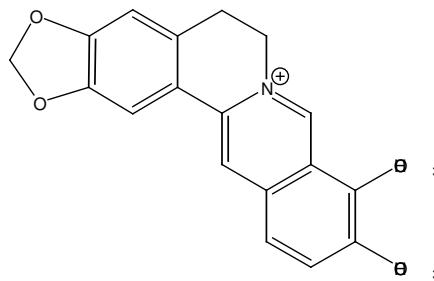
El nombre genérico *Berberis* deriva del árabe *barbāris*, designación atribuida a los frutos de estos arbustos. Para otros *Berberis* significa *pequeña con-*

cha en alusión a los pétalos cóncavos de sus flores. En tanto *buxifolia* deriva de *Buxus* (Oliv.) I. Friis, género de la familia *Buxaceae*, en el cual *folia* indicaría aquí "con hojas similares a las del *Buxus*" (Haloua, 1999).

Los frutos ya eran consumidos por los indios Onas de Tierra del Fuego, quienes a su vez, empleaban la madera para fabricar flechas (Martínez Crovetto, 1968). Los Tehuelches preparaban una bebida con los frutos triturados y puestos a macerar en agua (sin dejarlos fermentar), ya que no era costumbre en esta etnia la ingesta de bebidas fermentadas (Martínez Crovetto, 1982). Hieronymus (1882) le atribuyó propiedades astringentes y sustitutivas de la quina. Murillo (1889) le atribuyó propiedades antiarráreicas y digestivas.

Composición química

Frutos: los alcaloides *berberidina*, *berberina* (principalmente en la corteza del fruto), y *oxicantina*. Además, taninos, antocianinas (principalmente al final de la maduración de los frutos), resinas, grasas, almidón y ácido málico (Freire *et al.*, 2001; Mösbach, 1992; Podestá *et al.*, 1987; Pomilio, 1973).



berberina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La mayoría de los estudios farmacológicos se realizaron en el alcaloide *berberina*, el cual demostró actividad antimicrobiana, entre otras cualidades. A continuación se detallan los principales estudios realizados con esta especie y sus respectivas áreas de actividad.

Actividad antimicrobiana: La *berberina* demostró actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*, *Entamoeba histolytica* y *Leishmania donovani*. En varios casos la

eficacia fue significativamente superior a la demostrada por cloranfenicol (Kowalewski *et al.*, 1972; Manolov *et al.*, 1985).

En el caso de diarreas en humanos, la *berberina* posee singular eficacia en estudios clínicos controlados frente a enterotoxinas de *Escherichia coli*, como así también frente a *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Giardia lamblia*, *Salmonella paratyphi B*, *Klebsiella pneumoniae* y *Vibrio cholerae* (Rabbani *et al.*, 1987). Sin embargo, el extracto acuoso de las hojas y corteza de *calafate* no presentó acción antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993) y *Salmonella typhi* (Pérez y Anesini, 1994).

A partir de extractos de *B. buxifolia* obtenidos de cultivos de vástagos enriquecidos *in vivo* y de cultivos *in vitro*, se obtuvo *berberina* hasta concentraciones de 0,8 g/l, generando dicho alcaloide un efecto antibacteriano importante en cultivos de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (Marconi *et al.*, 2002).

La *berberina*, aislada de *B. buxifolia* var. *antucoana*, demostró propiedades inhibitorias *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*. Mediante técnicas de modelado molecular, se realizó un estudio comparativo entre la *berberina* y algunos derivados benzofenantrenicos (agentes antifúngicos). Los resultados obtenidos indican que existiría la posibilidad de utilizar estas moléculas como pro-drogas, pudiendo unirse al NAD y permitiendo así la transformación química (*in vivo*) de la *berberina*, dando un nuevo compuesto capaz de unirse al ADN del microorganismo, e interfiriendo en el normal proceso de síntesis del mismo (Freire *et al.*, 2001).

También se ha reportado el empleo de *berberina* contra *Candida albicans* y en el *tracoma*, una infección ocular que puede llevar a la ceguera y que es producida por *Clamidia trachomatis* (Pizzorno y Murray, 1985). En el caso de los virus de la gripe A y B, se observó una inhibición en la replicación *in vitro* con una eficacia cercana al 90% (Lesnau, 1990). La *berberina*, a su vez, demostró inhibir la enzima alfa-amilasa, indispensable para la producción de aflatoxinas por parte del hongo patógeno humano *Aspergillus flavus* (Tintu *et al.*, 2012).

Actividad cardiovascular: La administración intravenosa de *berberina* en gatos produce efectos antimuscarínicos e hipotensores arteriales prolongados. En cambio, en altas dosis se generan picos hipertensivos en los animales. A nivel cardíaco produce una acción estimulante del músculo cardíaco, incrementando el flujo coronario, lo cual se contrarresta cuando se administran altas dosis (Preininger, 1975; Wisniewski y Gorta, 1969). En gatos aneste-

siados, la *berberina* posee efectos antifibrilatorios al elevar el umbral de excitación ventricular ante descargas eléctricas efectuadas en los animales (Fang *et al.*, 1986).

En un ensayo clínico efectuado en pacientes (156) con insuficiencia cardiaca congestiva, se evaluó la actividad de la *berberina* (79 pacientes) a razón de 1,2 - 2 g/diarios, vía oral, frente al placebo (77 pacientes). En ambos grupos se mantuvo la medicación de base (*digoxina*, *diuréticos*, *nitratos*, *inhibidores de la ECA*). Los resultados obtenidos indicarían una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de pacientes tratados con *berberina*, evidenciado por un aumento en la fracción de eyeción ventricular izquierda, aumento en la capacidad de ejercicio físico, mejoría del índice de disnea-fatiga y disminución de la mortalidad en el largo plazo (Zeng *et al.*, 2003).

Actividad digestiva: En concentraciones normales, la *berberina* es un tónico amargo que presenta propiedades digestivas, eupépticas (carminativas), incrementadoras del peristaltismo intestinal y orexígenas (Manolov *et al.*, 1985; Salmand, 1997). Estudios en animales dan cuenta que la *berberina* estimula la producción de bilis y bilirrubina, de igual modo que lo hace la *berbamina* y la *oxiacantina*. Asimismo, los extractos hidroalcohólicos con una concentración del 80% de *berberina* promueven en ratas un estímulo en la secreción de bilis del 72% (Blumenthal, 1998).

Oncología experimental: Los extractos obtenidos de la flor y hojas de *B. buxifolia* no demostraron actividad inhibitoria frente al carcinoma ascítico de Ehrlich y cultivos de leucemia 1210 (Masotta, 1965). En cambio, el *sulfato de berberina* ha demostrado una acción inhibitoria sobre el agente promotor tumoral *teleocidina*, el cual favorece la proliferación de células oncológicas de piel en ratas a partir del 7,12-dimetil-benzantraceno. También se reportó actividad antitumoral en modelos clásicos de tumores B1, KB y PS (Nishino *et al.*, 1986). La *berberina* inhibe la respuesta proliferativa en células esplénicas de ratones a las sustancias mitógenas T-dependientes *concanavalina A* y *fitohemaglutininas* (Ivanovska *et al.*, 1999).

Otras acciones de interés: La *berberina* tiene semejanza estructural con la *morfina*, por lo que a altas concentraciones puede ocasionar efectos hipnoanalgésicos (Villar del Fresno, 1999). Esta similitud fue utilizada en la década del '20 a través de la incorporación de extractos obtenidos del *agracejo* (*Berberis vulgaris*) con el objeto de corregir el sín-

drome de abstinencia que presentaban los adictos al opio. En ratas y conejos, la *berberina* posee actividad antipirética tres veces más efectiva que la *aspirina* (Pizzorno y Murray, 1985). El alcaloide ha sido ensayado por vía externa en un estudio randomizado *versus placebo*, sobre lesiones psoriásicas de piel en 82 pacientes con psoriasis moderada, observándose mejorías clínicamente significativas en la gran mayoría de los casos (Wiesnauer y Lustke, 1996).

Efectos adversos - Toxicidad

La *berberina* es bien tolerada hasta 0,5 g. Cuando se supera esa cifra los síntomas de intoxicación predominantes son: letargo, náuseas, vómitos, diarrea, epistaxis, disnea, irritación ocular y nefritis (McGuffin et al, 1997). Estos cuadros generalmente han ocurrido con otras especies ricas en este alcaloide y en *berbammina*, tales como *Berberis vulgaris* e *Hydrastis canadensis*, no habiéndose reportado casos de toxicidad con el *calafate*. La DL₅₀ del sulfato de *berberina* por vía intraperitoneal en ratas fue calculada en 24.3 mg/k. En gatos y perros anestesiados se observó la muerte de los animales por paro respiratorio en dosis de 25 mg/k (Blumenthal, 1998).

Contraindicaciones

La *berberina* presenta actividad uterotónica en animales (Farnsworth, 1975). Se desconoce el pasaje de este alcaloide a leche materna, por lo que se recomienda no utilizar extractos de *calafate* por vía interna durante el embarazo y lactancia.

Referencias

- Albrecht C, Pellarin G, Rojas M, Albesa I, Eraso A. Beneficial effect of *Berberis buxifolia* Lam, *Ziziphus mistol* Griseb and *Prosopis alba* extracts on oxidative stress induced by chloramphenicol. Medicina (B Aires) 2010; 70(1): 65-70.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 119-128.
- Arena M, Martínez Pastur G, Vater G. In vitro propagation of *Berberis buxifolia* Lam. Biocell. 2000; 24: 73-80.
- Blumenthal M (Ed.). The Complete German Commission E Monographs. Austin (EEUU): American Botanical Council, 1998.
- Brinker F. Herbs Contraindications and Drug Interactions. Oregon (EEUU): Eclectic Medical Publication. 1998.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicinal, 1994.
- Conticello L, Gandullo R, Bustamante A, Tartaglia C. El uso de plantas medicinales por la comunidad mapuche de San Martín de los Andes, Neuquén. Parodiana 1997; 10: 165-180.
- Fang D et al. Antifibrillatory effects of berberine in anesthetized cats. Zhongguo Yaoli Xuebao. 1986; 7: 321.
- Farnsworth N. Potential value of plants as sources of a new antifertility agents I. J Pharmacol Sci. 1975; 64: 535-598.
- Freire M, Balzaretti V, Pucci O, Enriz R. Química y estudio biológico de derivados de *Berberis*. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina, 8-11 abr 2001. Abstract P-53.
- Haloua P. Caracterización de la biodiversidad de la franja costera norte de Tierra del Fuego. Buenos Aires: Totalfina, 1999.
- Hieronymus J. Plantae Diaforicae Flora Argentinae. Bol Acad Nac Cs. 1882; 4: 200-598.
- Ivanovska N, Philipov S, Hristova M. Influence of berberine on T-cell mediated immunity. Immunopharmacol. Im-

Interacciones medicamentosas

La *berberina* disminuye la acción anticoagulante *in vitro* de la *heparina* tanto en sangre canina como humana. Por su parte, potencia la acción hipnótica de los barbitúricos sin provocar efectos analgésicos o sedativos (Preininger, 1975). El extracto acuoso de *B. buxifolia* demostró reducir el estrés oxidativo de la droga cloramfenicol (Albrecht et al., 2010).

Status legal

El calafate no se encuentra incorporado a ninguna farmacopea. En Canadá se autorizan especialidades medicinales con sales de *berberina* en colirios oftalmológicos (Leung y Foster, 1996).

Formas galénicas

No se documentaron formas galénicas apropiadas para el uso de *calafate*. Desde el punto de vista tintóreo, se emplean 100 g de corteza del fruto en 2 litros de agua. Se hierve hasta reducir a medio litro. Al preparado puede agregársele *glicerina*. Se cuela y se aplica con cepillo sobre cabellos o lanas para su teñido (Parker, 1982). Burgstaller Chiriani (1994) cita la preparación de una tintura para oscurecer el cabello a partir de la corteza del fruto (40 g) en alcohol de 60º (100 cc). Se macera durante 20 días y se aplica con un cepillo o en forma de loción.

- munotoxicol. 1999; 21 (4): 771-786.
- Kowalewski Z *et al.* Effect of berberine sulphate on Staphylococci. Arch Immunol Ther Exp. 1972; 20: 353.
 - Lesnau A *et al.* Antiviral activity of berberis salts. Pharmazie 1990; 45: 638-639.
 - Leung A, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients. Michigan (EEUU): John Wiley & Sons, 1996.
 - Manolov P, Nikolov N, Markov M, Toneva M. Experimental research on *Berberis vulgaris*. 1985; 24: 41-45.
 - Marconi P, Fernández Eraso N, Rodríguez Talou J, Álvarez A, Giulietti A. Berberine production by in vitro culture of *Berberis buxifolia*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster B-207. Barcelona, España, 8-12 sept 2002.
 - Martínez Crovetto R. Nombres de plantas y su utilidad según los indios onas de Tierra del Fuego. Estudios Etnobotánicos. IV. Etnobiológica Nº 3 1968.
 - Martínez Crovetto R. Breve panorama de las plantas utilizadas por los indios de la Patagonia y Tierra del Fuego. Supl Antropológico. 1982; 17: 61-97.
 - Masotta A. Búsqueda de sustancias antitumorales en vegetales superiores. Prensa Méd Arg. 1965; 52: 2453-2459.
 - McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. Botanical Safety Handbook. Boca Raton (EEUU): CRC Press, 1997.
 - Mösbach E de. Botánica indígena de Chile. Santiago (Chile): Museo Chileno de Arte Precolombino. Fundación Andes. Ed. Andrés Bello, 1992.
 - Murillo A. Plantes Médicinales du Chili. Paris (France): Lagny, 1889.
 - Nishino H *et al.* Berberine sulphate inhibits tumour-promoting activity of teleocidin in two-stage carcinogen on mouse skin. Oncology. 1986; 43: 131-134.
 - Parker J. Mil Plantas Medicinales de la República Argentina y América del Sur. Buenos Aires: Caymi, 1982.
 - Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
 - Pizzorno J, Murray M. *Hydrastis canadensis*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aquitolium* and other berberine containing plants. En: Textbook of natural medicine. Seattle (EEUU): J Bastyr Coll Publ 1985.
 - Podesta F *et al.* Chemical constituents of *Berberis buxifolia* Lam. Anal Instit Patagon. Serie Ciencias Naturales 1987; 17: 99-102.
 - Pomilio A. Anthocyanins in fruits of *Berberis buxifolia*. Phytochemistry 1973; 12: 218-220
 - Preininger V. The pharmacology and toxicology of the Papaveraceae alkaloids. En: Manske RHF, Holmes HL (Eds.). Alkaloids. New York: Academic Press, 1975; 15: 239.
 - Rabbani G *et al.* Randomized controlled clinical trial for diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. J Infect Dis. 1987; 155: 979-984.
 - Rapoport E, Ladio A, Sanz E. Plantas nativas comestibles de la Patagonia andina argentino-chilena. Parte I. San Carlos de Bariloche (Argentina): Universidad Nacional del Comahue-Imaginaria, 1999.
 - Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo, Edunc, 2001.
 - Salmand S. Hepatic herbs. Australian J Med Herbal. 1997; 9: 14-18.
 - Tell G, Izaguirre I, Quintana R. Flora y Fauna patagónicas. San Carlos de Bariloche (Argentina): Caleuche, 1997.
 - Tintu I, Dileep K, Augustine A, Sadasivan C. An Isoquinoline Alkaloid, Berberine, Can Inhibit Fungal Alpha Amylase: Enzyme Kinetic and Molecular Modeling Studies. Chem Biol Drug Des Jun 12 2012. doi: 10.1111.
 - Villar del Fresno A (Ed.). Farmacognosia general. Madrid: Síntesis, 1999.
 - Wiesenauer M, Ludtke R. *Mahonia aquifolium* in patients with *Psoriasis vulgaris*: an intraindividual study. Phytomedicine 1996; 3: 231-235.
 - Wisniewski W, Gorta T. Effect of temperature on the oxidation of hydrastine to hydrastinine in liquid extracts and rhizomes of *H. canadensis* in the presence of air and stem. Acta Pol Pharm. 1969; 26: 313-317.
 - Zeng X, Zeng X, Li Y. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2003; 92: 173-176.

Canchalagua

Nombre Científico: *Schkuhria pinnata* (Lam.) Labr. var. *abrotanoides* (Roth)

Cabrera.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *canchalagua, mata pulga* (Argentina, Bolivia, Perú), *canchalagua de Castilla* (Paraguay), *escoba de anisillo* (Méjico).

Quechua: *jayakpichana, Piqui pichana, cachalawua*.

Guaraní: *canchalagua-i*.

Inglés: *schkuhria, dwarf marigold*

Sinonimia: *Schkuhria abrotanoides* Roth., *S. pinnata* (Roth) Cabr; *S. bonariensis* Hook. et Arn, *S. pinnata* (Lam.) Kuntze ex Thell.



Resumen

Schkuhria pinnata (Asteraceae), conocida por el nombre común de canchalagua, es una planta originaria de América del Sur, y es muy común en la Argentina, desde Buenos Aires y La Pampa hasta las provincias del norte. Si bien es utilizada con varios fines medicinales y también como un insecticida, los aspectos farmacológicos y biológicos de esta planta no han sido estudiados con profundidad hasta el momento. No obstante, los resultados obtenidos en un estudio *in vivo* podrían confirmar, en forma preliminar, las propiedades antimaláricas de esta especie. La presencia de lactonas sesquiterpénicas y germacranólidos, compuestos de probada actividad insecticida, respaldarían el uso de *S. pinnata* en este aspecto. Por otra parte, los resultados obtenidos con el aceite esencial frente a *Triatoma infestans* cobran relevancia en Sudamérica, dado la importancia de este vector en la enfermedad de Chagas.

Summary

Schkuhria pinnata (Asteraceae), also known by the common name of canchalagua, is an endemic species from South America. The plant is very common in Argentina, in particular from Buenos Aires and La Pampa to the Northern region of the country. Canchalagua is used for several medicinal purposes, besides being a reputed insecticidal agent. However, pharmacological and biological aspects of this plant have not yet been studied in depth. Some preliminary results indicate that the extracts possess *in vivo* antimalarial activity, partially validating one of *S. pinnata* medicinal uses. Furthermore, the presence of sesquiterpene lactones and germacranolides, both reputed as insecticidal compounds, could explain the use of this plant as an insect repellent. On the other hand, the results obtained for the essential oil on *Triatoma infestans* are of extreme importance in South America, due to the high incidence of Chagas disease throughout the region.

Descripción botánica

Hierba anual, de tallo erecto, difuso-ramosa, de 20-40 cm de altura. Hojas pinnatisectas, o 2-pinnatisectas, con raquis y segmentos filiformes. Capítulos numerosos, largamente pedicelados, en cimas laxas. Involucro obovoide, de 5-6 mm de alto.; filarias 5. Flores 5-8 por capítulo, amarillas, una femenina ligulada, las demás hermafroditas, tubulosas. Aqueñios obpiramidales. Papus formado por 8 pajitas míticas. La variedad *abrotanoides* se diferencia en que posee 4 pajitas aristadas y 4 míticas (Cabrera y Zardini, 1978; Farñas y Brutti, 1998).

Distribución geográfica - Ecología

Schkuhria pinnata es una planta originaria de América del Sur, siendo muy común en la Argentina, desde Buenos Aires y La Pampa hasta las provincias del norte. Crece en potreros, orillas de caminos y alambrados (Ratera y Ratera, 1980). También es adventicia en África y Europa.

Agrotecnología del cultivo

Teniendo en cuenta que la *canchalagua* es considerada una maleza, no se desarrolló su cultivo. Marzocca (1997) indica que la planta crece en pasturas, jardi-

nes, montes frutales, cafetales, tabacales y otros cultivos perennes; también al costado de los caminos, alambrados, etc.; prefiere suelos secos y altos.

Adulterantes

No se han documentado. Sin embargo, habrá de tenerse en cuenta que con el nombre de *canchalagua*, se denominan también otras especies (muchas de ellas malezas invasoras): *Veronica persica* Poir.; *Linum scoparium* Gris.; *Sisyrinchium iridifolium* HBK; *Centaurium cachaalahuen* (Mol.) Rob.; *Centaurium pulchellum* (Sw.) Druce (Farñas y Brutti, 1998). Se cita como sustituyente ocasional de *S. pinnata* a *Scoparia montevidensis* var. *glandulifera*. (Correa y Cortella, 1996).

Parte utilizada

Por lo general se emplean las hojas o la planta entera. Con menor frecuencia la raíz o partes aéreas.

Historia

El nombre “canchalagua” deriva del vocablo mapuche *canchalahuen = remedio para el dolor de costado*. Existen escasas referencias sobre el empleo de esta planta por las comunidades aborígenes americanas. Hyeronimus (1882) la calificó como depurativa y adelgazante. También hizo mención a sus propiedades insecticidas. Cárdenas (1969) en su “Manual de Plantas Económicas de Bolivia” aclara el nombre vernáculo de matapulgas... “*crece una maleza cuyo nombre es Jayac pichana o piqui pichana, que en quechua significa escoba amarga o escoba para pulgas. Se dice que barriendo una habitación con un manojo de esta yerba, desaparecen las pulgas...*”

En su obra *La Medicina en “el Paraguay Natural”* (1948), Sánchez Labrador refiere a su uso en las regiones guaraníticas, y dice que “*su sabor amargo se comunica al agua en que se cuece, o se pone en infusión. Purifica la sangre, y de este modo se tiene por fresca, aunque en realidad es de naturaleza caliente. Administrarse en infusión en los encendimientos dela sangre, y calenturas ardientes. Tostada la hierba, machacada, y puesta en las llagas, las cura. Es buena en infusión bebida en los partos difíciles*”.

Usos etnomedicinales

Si bien *S. pinnata* es una especie ampliamente distribuida no sólo en América, sino también en Europa y África, la información etnobotánica parece indicar que en Argentina se utiliza la var. *abrotanoides* como medicinal. Al respecto, se utiliza la infusión de la planta como depurativa de la sangre y adelgazante. También se utiliza la decocción de las hojas y raíz frescas o secas como antiséptico y resolutivo para abscesos, úlceras, heridas purulentas y aftas (Ratera y Ratera, 1980). Es la infusión de la planta la que se

emplea en medicina popular, siendo conocidas sus propiedades insecticidas

En la región andina del Perú se toma la infusión de las ramas floridas, en ayunas, para normalizar el funcionamiento del tracto digestivo, y como un aperitivo, diurético, antiinflamatorio, antidiabético, antialérgico y antimarial (Ramírez *et al.*, 1988). Las hojas, flores y ramas de la variedad *S. pinnata* var. *octoaristata* DC., también es muy popular en el tratamiento de la malaria (Ramírez *et al.*, 1988). En Bolivia, se utiliza la decocción de las hojas en el abordaje del paludismo o malaria, mientras que la toma de la infusión se recomienda para las afecciones de los riñones y la vejiga. La decocción de la raíz sería adelgazante, y los tallos y raíces secos en polvo, aplicados en forma externa, son cicatrizantes de llagas ulcerosas. En el Perú, Villar y Villavicencio (2001) mencionan sus propiedades antiinflamatorias, depurativas, antirreumáticas y antialérgicas. También se utiliza en trastornos menstruales, menopausia, control de la infertilidad y tratamiento del acné.

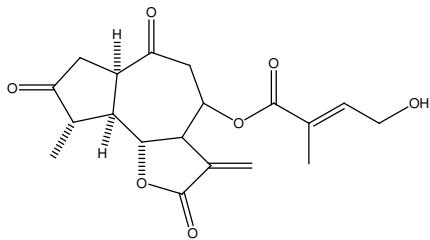
S. pinnata, introducida en África, también es considerada medicinal en algunas regiones de ese continente. Por ejemplo, la planta es utilizada como abortiva y contraceptiva en Sudáfrica (Van Wyk y Gericke, 2000), y en el tratamiento de afecciones gastrointestinales en Kenia (Kokwaro y Johns, 1998). En Zimbabwe se ingieren las hojas secas, mezcladas con agua, para combatir la malaria y gonorrea (Watt y Breyer-Brandwijk, 1962).

Otros usos

Además de las propiedades medicinales descriptas, se considera a esta una planta insecticida contra las pulgas y otros insectos caseros.

Constitución química

Planta entera: Lactonas sesquiterpénicas (*schkuhrinatólidos A, B y C, hiyodorilactonas A, B, y C, liliólido, schkuhrina I y II, zaluzanina C y 8-β-(4'-hidroxitigloloxi)-3-dihidroxi-4B,15-dihidrozaluzanina C, eucannabinolida*, cinco *heliangólidos*, *pectolariagenina* (Pacciaroni *et al.*, 1995), *eucannabinólidos* (Herz *et al.*, 1980), los germacranólidos *schkuhrina-I* y *schkuhrina-II* (Romo de Vivar *et al.*, 1982; Ganzer *et al.*, 1990; Lock de Ugaz, 1994; Pacciaroni *et al.*, 1995 Raman, 2000); esteroles (β -sitosterol, *estigmasterol*, *taraxasterol*, α y β -espinasterol), flavonoides (*pectolinarigenina*, 5,7,3,4-tetrahidroxi-6-metoxiflavonol, 5,7,3,4-tetrahidroxi-3-metoxiflavona), compuestos azufrados, un lignano (*schkuhrianol*), derivados terpénicos (*helangiólido*), y 11,13-derhidroeriolina (Flematti *et al.*, 1972; Bohlmann y Zdero, 1981, Limaylla y Lock, 1990).

8 β -(4'HO-tigloiloxi)-3-dihidro-4 β ,15-di-HO-zaluzin C

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien existen pocos estudios farmacológicos realizados en esta planta, vale la pena destacar las investigaciones en el campo de la microbiología así como también un estudio preliminar de actividad antiinflamatoria, los cuales se describen a continuación:

Actividad antimicrobiana: Diferentes extractos de esta planta no mostraron actividad antifúngica frente a *Lenzites elegans*, *Schizophyllum commune*, *Pycnoporus sanguineus*, *Ganoderma applanatum*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus niger*, y *Trichoderma* spp. (Quiroga et al., 2001). El extracto etanólico de las hojas de *S. pinnata* mostró actividad antimicrobiana *in vitro* contra *Bacillus subtilis* (Taniguchi et al., 1978) y contra *Bacillus cereus* (Wagate et al., 2010). Tampoco se observó actividad frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993). En cambio, no se observó actividad *in vitro* contra el virus de VIH (Abdel-Malek et al., 1996).

Actividad antiparasitaria: Un extracto obtenido de plantas de Bolivia presentó actividad antimarialárica moderada *in vivo* contra *Plasmodium petteri* (62% a 1000 mg/kg) (Muñoz et al., 2000). Otro extracto de plantas de Kenia mostró actividad antiplasmódica *in vitro* (IC_{50} < 5 microg/mL) frente a cepas cloroquina-resistentes de *Plasmodium falciparum*, y actividad citotóxica en células Vero E6 en un rango de 161.5-4650.0 microg/mL con un índice de selectividad (SI) de 124.2-3530.7. *In vivo*, el extracto mostró una actividad un tanto menor en parasitemia inducida con *Plasmodium berghei* en roedores (49.64-65.28%) (Muthaura et al., 2007). Un estudio reciente demostró actividad antiprotozoaria a partir de extractos de *S. pinnata* (en concentración de 2.04 µg/ml) frente *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Entre los constituyentes activos destaca las lactonas sesquiterpénicas germacranólidas schkuhrinas I y II, mostrando una CI_{50} de 0.9 y 1.5, respectivamente (Mokota et al., 2013).

Actividad antiinflamatoria: Los extractos hexánico, metanólico y acuoso de las hojas de *S. pinnata*, recolectadas en las altitudes de Lesotho (África), mostraron una inhibición *in vitro* de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas del 93%, 62%, y 49% respectivamente. Estos resultados sugieren que la planta tendría actividad antiinflamatoria (Shale et al., 1999). En otro estudio similar se verificó la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de *S. pinnata* var. *octorristata* a dosis de 300 mg/kg p.c. en 12 conejos con inflamación inducida. Se comparó con un grupo control y patrón (*dexametasona* a dosis de 0,5mg) (Delgado y Guzmán, 1993).

Otras acciones de interés: A dosis de 25 y 50 mg de extracto seco por kg. de peso corporal y administrado en ratones albinos (utilizando *hidroclorotiazida* a dosis de 2 mg/kg p.c. como control) se determinó que la infusión de las hojas presenta efecto diurético menor o igual al control (Urbina y González, 2000). El aceite esencial de las partes aéreas de *S. pinnata* presentó actividad repelente insecticida, inapetente y ovicida sobre *Triatoma infestans*, vector de la enfermedad de Chagas. En tanto, el extracto etéreo sólo presentó actividad ovicida (Vera et al., 1995). El uso de *S. pinnata* como insecticida podría justificarse por la presencia de *germacranólidos* y de las *lactonas sesquiterpénicas*, ambas familias de sustancias con probada actividad biológica en este aspecto (Raman, 2000). Dichos compuestos también poseen actividad citotóxica y antimicrobiana. Los extractos de acetona mostraron actividad hipoglucemiente mediante inhibición *in vitro* de las enzimas *alfa-glucosidasa* y *alfa-amilasa*, y citotoxicidad *in vitro* frente a células 3T3-L1 (pre-adipocitos) y células hepáticas Chang (Deutschländer et al., 2009).

Toxicología - Efectos adversos

No existen datos de toxicidad humana para esta especie. Se realizó un estudio de genotoxicidad a partir del extracto acuoso sobre cultivos de linfocitos de sangre periférica, en distintas concentraciones. El resultado arrojó disminución en los valores del índice mitótico, incremento en la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas e incremento en la formación de aberraciones cromosómicas. En consecuencia, la investigación sugiere un probable efecto cito y genotóxico de la infusión lo cual limitaría su toma durante tiempos prolongados (Gadano et al., 1997).

Contraindicaciones

En virtud e la falta de estudios que aseguran la inocuidad de la especie en el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribirla en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Infusión: 5 g/l. Como depurador sanguíneo para el tratamiento de eczemas de piel, recomiendan en Perú tomar 2 tazas diarias durante al menos 15 días (Fajardo, 2002).

Decocción: 15-30 g/l. (hojas y tallos). Cinco minutos de cocimiento. Como depurador sanguíneo en casos de acné, tomar 3 tazas diarias (Villavicencio Vargas, 2001).

Referencias

- Abdel-Malek S, Bastien J, Mahler W, Jia Q, et al. Drug leads from the Kallawaya Herbalists of Bolivia. 1. Background, Rationale, Protocol And Anti-Hiv Activity. *J Ethnopharmacol.* 1996; 50: 157-166.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Bohlmann F, Zdero C. Naturally occurring terpene derivatives. Part 373. A helangiolide from *Schkuhria pinnata*. *Phytochemistry.* 1981; 20: 2431-2432.
- Cabrera A, Zardini E. Manual de la Flora de los alrededores de Buenos Aires. Buenos Aires: ACME, 1978; 665.
- Cárdenas M. Manual de plantas económicas en Bolivia. Cochabamba (Bolivia): Imprenta Icthus, 1969.
- Correa R, Cortella A. Análisis diacrónico de las modificaciones en los usos de *Scoparia montevidensis* var. glandulifera. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 20-23 mar 1996. Abstract M-27.
- Delgado D, Guzmán M. Estudio fitoquímico de la especie *Schkuhria pinnata* var. *octoristata* "canchalagua" y ensayo del efecto antiinflamatorio de su extracto acuoso en muslo de *Oryctolagus cuniculus*. Tesis Bachillerato. Facultad de Farmacia, Universidad de Trujillo, Perú, 1993.
- Deutschländer M, van de Venter M, Roux S, Louw J, Lall N. Hypoglycaemic activity of four plant extracts traditionally used in South Africa for diabetes. *J Ethnopharmacol.* 2009; 124: 619-24
- Fajardo J. Fitoterapia en Dermatología. 2º Curso Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú, 29 jul-3 ago 2002. Abstract P-56.
- Farñas G, Brutti O. Especies denominadas "canchalagua". *Raíces* 1998; 20: 16-17.
- Flemati M, Gross E. Sterol and triterpenols in *Schkuhria pinnata* var. *pinnata*. Compositae. An Asoc Quim Argentina. 1972; 60: 347-353.
- Ganzer V, Jakupovic J. Schkuhriipinnatolides, an unusual sesquiterpenelactone from *Schkuhria pinnata*. *Phytochemistry.* 1990; 29: 535-539.
- Gadano A, López Nigro M, Carballo M. Modificación de biomarcadores genéticos por exposición a extractos acuosos de plantas medicinales: *Schkuhria pinnata*. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina, 10-15 nov 1997. Abstract P-388.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, 1996.
- Herz W, Goviandan S. Eucannabinolide and other constituents of *Schkuhria virgata*. *Phytochemistry.* 1980; 19: 1234-1237.
- Hyeronimus J. Plantae Diaforicae Florae Argentinae. Bol Acad Nac Cs. (Córdoba). 1882; 4: 200-598.
- Kokwaro J, Johns T. Luo Biological Dictionary. Nairobi, Kampala, Dar-es-Salaam: East African Educational Pub, 1998.
- Limaylla C, Lock O. Revista de Química (Pontificia Universidad Católica del Perú) 1990; 2: 115.
- Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el Estudio de Productos Naturales. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú, Fondo Editorial, 1994.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. 1 ed. Buenos Aires: Orientación Gráfica Argentina, 1997.
- Mokoka T, Xolani P, Zimmermann S, Hata Y, Adams M, Kaiser M, Moodley N, Maharaj V, Koordanally NA, Hamburger M, Brun R, Fouche G. Antiprotozoal screening of 60 South African plants, and the identification of the antitrypanosomal germacranolides schkuhrin I and II. *Planta Med.* 2013; 79 (14):1380-4.
- Muñoz V, Sauvain M, Bourdy G, Arrazola S, et al. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach Part III. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by Alteños Indians. *J Ethnopharmacol.* 2000; 71: 123-131.
- Muthaura C, Rukunga G, Chhabra S, Omar S, et al. Antimalarial activity of some plants traditionally used in Meru district of Kenya. *Phytother Res.* 2007; 21: 860-7.
- Pacciaroni A del V, Sosa V, Ariza Espinar L, Oberti J. Sesquiterpene lactones from *Schkuhria pinnata*. *Phytochemistry* 1995; 39: 127-131.

- Quiroga E, Sampietro A, Vattuone A. Screening antifungal activities of selected medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2001; 74: 89-96.
- Raman S. Relevance of allelochemicals in disease control. *Pharmabiz.com.* Jul 10 2000.
- Ramírez V, Mostacero L, García A, Mejía C, et al. Vegetales empleados en medicina tradicional norperuana. Trujillo (Perú): Banco Agrario del Perú & Nac. Univ. Trujillo, 1988.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Romo de Vivar A, Pérez C, León N, Delgado G. 11,13-dehydrocriolin, schkuhriodin and schkuhriolid, germacrano-ides from *Schkuhria* species. *Phytochemistry.* 1982; 21: 2505.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán: Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Shale T, Stirk W, van Staden J. Screening of medicinal plants used in Lesotho for anti-bacterial and antiinflammatory activity. *J Ethnopharmacol.* 1999; 67: 347-354.
- Taniguchi M, Chapya A, Kubo I, Nakanishi K. Screening of East African plants for antimicrobial activity. I. *Chem Pharm Bull.* 1978; 26: 2910-2913.
- Urbina D, González E. Efecto del infuso de hojas y flores de *Schkhuria pinnata* var. *octoristata* "canchalagua" sobre la diuresis de *Rattus rattus* var. *albinus*. Tesis Bachillerato. Facultad de Farmacia, Universidad Nacional de Trujillo, Perú, 2000.
- Van Wyk B, Gericke N. People's plants. A guide to useful plants of Southern Africa. Pretoria: Briza Pub, 2000.
- Vera A, Medrano R, Alfaro G, Ibáñez R. Efecto de extractos de plantas nativas sobre el vector de la enfermedad de Chagas: *Triatoma infestans*. Resumen del Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia, 20-26 nov 1995. Abstrac P-183.
- Villar M, Villavicencio O. Manual de Fitoterapia, EsSalud. Lima (Perú): Organización Panamericana de la Salud, 2001.
- Villavicencio Vargas O. La desintoxicación con plantas medicinales. 1º Curso Nacional de Fitoterapia y Plantas Medicinales. Fito 2001. Lima, Perú, 6-12 ago 2001. Abstract 2-P-41-42.
- Wagate C, Mbaria J, Gakuya D, Nanyangi M, Kareru P, Njuguna A, Gitahi N, Macharia J, Njonje F. Screening of some Kenyan medicinal plants for antibacterial activity. *Phytother Res.* 2010; 24(1):150-3.
- Watt J, Breyer-Brandwijk M. The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. 2 ed. London: Livingstone, 1962.

Canelo

Nombre Científico: *Drimys winteri* J.R. et Forster.

Familia: Winteraceae

Nombres populares:

Español: *canelo*.

Portugués: *canela amarga, carne d'anta, casca de anta, paratuda, pauparatudo, caataya*.

Inglés: *winter's bark, pepper bark*.

Otros: *boigue, boique, liucho, fuñe boighe, boiye (Mapuche)*.

Sinonimias: *Drimys chilensis DC.; D. granatensis L. f.; D. mexicana Moc. & Sessé; D. montana Mier.; Winterana aromatica Sol. ex Foth; Winterana romantica Sol.*



Resumen

El canelo (*Drimys winteri* – Winteraceae) es un árbol sudamericano de gran porte, cuyo hábitat principal se localiza en Brasil y el sur de Argentina y Chile. Muy reverenciado por los Mapuches, su empleo popular da cuenta de propiedades digestivas, febrifugas, antiinflamatorias y antisépticas. Hasta el momento, los estudios científicos llevados a cabo con su corteza validan la actividad antinociceptiva de los sesquiterpenos, así como el efecto insecticida de su aceite esencial frente a lepidópteros.

Summary

Winter's bark (*Drimys winteri* – Winteraceae) is a large South American tree that grows mostly in Brazil and in Southern Argentina and Chile. Highly reputed by the Mapuches, its medicinal use is mostly focused on digestive ailments, and as a febrifuge, antiinflammatory and antiseptic agent. Pharmacological studies have shown antinociceptive activity in the sesquiterpenes present in the bark, together with the insecticide action of the essential oil.

Descripción botánica

Árbol que puede alcanzar los 30 metros de alto, provisto de un tronco de alrededor de un metro de diámetro, de corteza lisa, grisácea; hojas gruesas, persistentes, de alrededor de 10 cm de largo, pecíolo corto, lámina alargada, casi elíptica, verde-oscuras en el haz superior y verde-grisáceas en la cara inferior. Flores blancas, con pétalos de hasta 2 cm de largo, provistas de numerosos estambres y filamentos gruesos. Frutos negruzcos, ovoidales (Hoffmann *et al.*, 1992).

Nota: De este árbol se mencionan las siguientes variedades: *D. winteri* var. *winteri*, *D. winteri* var. *chilensis*; *D. winteri* var. *andina*. (Marticorena y Quesada, 1986).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Drimys* posee 6 especies de Centro y Sudamérica, y 5 especies de Filipinas y Tasmania (Ruiz *et al.*, 2002). En Chile, *D. winteri* se extiende desde el río Limarí (IVº Región) hasta el archipiélago de

cabo de Hornos (XIIº Región) en Tierra del Fuego. En Brasil se encuentra desde el noreste y este del país hasta el sur. Crece sobre terrenos húmedos y pantanosos, a orillas de ríos y esteros (Gupta, 1995).

Agrotecnología del cultivo

El canelo se propaga por almácigos o mugrón. Se multiplica por semillas y estaquillado en invernadero.

Usos etnomedicinales

Los Mapuches le emplean contra el “kuref aire” (parálisis por cambios bruscos térmicos), como antiinflamatorio, en metrorragias y hemorragias pos-parto. En este último caso, aconsejan el empleo de ramas de canelo junto a hojas de *palpal* (Montecinos y Conejeros, 1985). En heridas externas se emplea la decocción de la corteza a modo de amplasto. Otros usos señalados en Chile hacen referencia a su utilidad contra la sarna y tiña (corteza en decocción), uretritis y como ferbrífugo (Montes y Wilcomirsky,

1978). En Chiloé, la corteza hervida se emplea como antirreumático (en baños), para combatir dolor de muelas (buches) y externamente para curar heridas (Villagrán *et al.*, 1983).

Los Mapuches de Neuquén (Argentina) emplean las hojas externamente para madurar forúnculos, en tanto la infusión de la corteza de *D. winteri* var. *andina* es considerada antigripal. El jugo de los frutos se emplea ceremonialmente para la iniciación del o la "machi" (Conticello *et al.*, 1997). En Brasil se emplea como estomacal, antifebril, antidiarreico, trastornos gastrointestinales, disentería, anemias y afecciones bronquiales (Mors *et al.*, 2000). Durante algún tiempo sustituyó a la *quinina* en el tratamiento de la malaria (Gupta, 1995; Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

Otros usos

A partir del (-) *drimenol* (obtenido de la corteza), se sintetizaron en muy pocas etapas los compuestos *ambrox* y *9-epiambrox*, ambos muy empleados en perfumería gracias a sus intensos aromas y poder fijador (Cortés *et al.*, 1995).

Historia

El nombre genérico *Drimys*, deriva del griego, significando "acre", "irritante", en alusión al sabor de su corteza. El nombre de especie fue dado en honor a John Winter, un capitán inglés que participó de la expedición de Sir Francis Drake, y descubrió las propiedades antiescorbúticas de su corteza en ocasión de un naufragio en el estrecho de Magallanes (Kelner, 1979). El *canelo* constituyó un árbol sagrado para los Mapuches. Se ha empleado internamente la infusión de hojas y corteza contra inflamaciones, tumores, fiebre, como diurético, tónico, vermífugo, dolores de parto, odontalgias, contra el escorbuto y como anti-espasmódico digestivo. Por vía externa empleaban las hojas quemadas para tratar forúnculos, verrugas y úlceras (Gusinde, 1917; Houghton y Manby, 1985). Los Onas fueguinos empleaban la decocción de la corteza para lavados de cabello y combatir la caspa, en tanto con su madera fabricaban arpones, ya que al ser pesada lograba hundirse fácilmente (Alonso, 1997). Si bien no aparece entre los remedios que expendían los misioneros Jesuitas, su empleo popular hacia el siglo XIX era muy asiduo. En ese período la corteza era exportada a Europa con el nombre de "Cortex Winteri" (Hoffmann *et al.*, 1992).

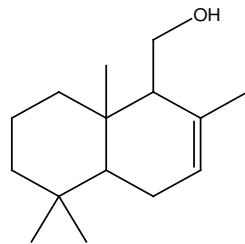
Parte utilizada

Corteza y ramas.

Composición química

La mayor parte de los componentes identificados en *D. winteri* pertenecen a la corteza: *vitamina C*,

taninos (1.69%), aceite esencial (*ascaridol*, α -*pineno*, β -*pineno*, *1,8-cineol*, *cariofileno*, *limoneno*, *terpineol*, *eugenol*, *p-cimol*, *dipenteno*); sesquiterpenos (*drimenol*, *drimenina*, *drimenona*, *isodrimenina*, *criptomeridiol*, *mukaadial*, *winterina*, *futranólido*, *confertifolina*, *valdiviolido*, *fuegina*, *tadeonal*, *iso-tadeonal*, *poligodial*, *1- β -p-metoxicinamoil-poligodial*, *1- β -p-cumarilloxi-poligodial), flavonoides (*cirsimaritina*, *taxifolina*, *procianidina*, *luteolina*, *kaempferol*, *astilbina*, *quercitina*), cumarinas (ácido elágico), *sesamina*, *3- β -acetoxidrimenina* (hoja), *safrol* (Appel, 1959; 1960; Cortés *et al.*, 1982; Cortés y Oyarzún, 1981; Montes y Wilcomiersky, 1985; Pacheco *et al.*, 1977; Sierra *et al.*, 1986; Ubilla, 1969; Muñoz *et al.*, 2013). En un estudio reciente (Muñoz *et al.*, 2011) se observaron diferencias en la composición del aceite esencial de dos poblaciones de *D. winteri* en Chile. Ambas poblaciones (una de las islas y otra continental) presentaron una gran cantidad de sesquiterpenos en la corteza, principalmente *alfa-santaleno*, *trans-beta-bergamoteno* y *curcumenos*. En las hojas de las plantas isleñas, en cambio, se observó mayor presencia de *alfa-pineno* (23.1%), *beta-pineno* (43.6%) y *linalool* (10.5%), mientras que en las plantas continentales predominaron los sesquiterpenos (*germacreno D* 17.6%) y los fenilpropanoides (*safrol* 20.8%). Della Monica *et al.* (2007) reportaron un método simple para la síntesis del poligodial.*



(-)drimenol

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento, la propiedad mejor estudiada del *canelo* está en función de su actividad analgésica, relacionada con la presencia de sesquiterpenos en la corteza. A continuación se detallan los principales estudios farmacológicos:

Actividad analgésica: Los sesquiterpenos *poligodial* y *drimano* demostraron propiedades antinociceptivas en ratas (vías oral e i.p.), al disminuir las contracciones abdominales inducidas por ácido acético, siendo tres veces más potente el primero de ellos

(Malheiros *et al.*, 2001). De igual modo y en las mismas condiciones experimentales, los sesquiterpenos *poligodial* y *1-β-(p-metoxicinamoil) poligodial* demostraron efectos analgésicos superiores a la *aspirina* y *acetominofén* (Cechinel Filho *et al.*, 1998; Mendes *et al.*, 1998). Por su parte, el sesquiterpeno *drimianial* (aislado de la corteza), también demostró propiedades antinociceptivas *in vivo* sobre ratas, tanto a nivel periférico, espinal y supraespinal, estando ello vinculado a receptores glutamatérgicos (Scheidt *et al.*, 2002).

Otras acciones de interés: Montes y Wilcomirsky (1985) mencionan que el tenor en *vitamina C* de la corteza (principalmente) y hojas del *canelo*, sería superior al de la *naranja* y del *limón*. En base a ello su empleo histórico como antiescorbúticó estaría plenamente justificado. Los mismos autores indican que los *taninos* junto al *aceite esencial* (inhibe *in vitro* al *Staphylococcus aureus*) determinarían sus propiedades antisépticas en el caso de heridas. A nivel de oncología experimental se ensayaron satisfactoriamente los extractos hidroalcohólicos de la hoja y tallo en cultivos de leucemia linfocítica P-388 (Bittner y Silva, 1995). Al respecto, la *taxifolina* demostró actividad antitumoral *in vivo* sobre ratones con leucemia linfocítica. Si bien se ha reportado la presencia de *ascarioídol* en el aceite esencial, hasta el momento no se cuantificó, no justificándose aún su empleo como antiparasitario. El *poligodial* demostró actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Candida albicans* (McCallion *et al.*, 1982), mientras que los *flavonoides* le confieren la actividad antiinflamatoria *in vitro* y la *sesamina* actividad insecticida (Gupta, 1995). Respecto a esta última propiedad, el aceite esencial de *canelo* demostró efectos insecticidas sobre los lepidópteros *Spodoptera frugiperda* (Torres *et al.*, 2003) y *Spodoptera littoralis* (Zapata *et al.*, 2004); en tanto la isodri-

menina mostró actividad larvicia frente a la mosca *Drosophila melanogaster* (“til-til”), y los compuestos nordrimánico y drimánico mostraron actividad antialimentaria en el primer estadio larvario (Montenegro *et al.*, 2013). Se ha determinado actividad inhibitoria frente a triponastigotes de *Trypanosoma cruzi*, mostrando una $CI_{50} = 51.2$ microg/ml). Entre los compuestos identificados, los más activos fueron la isodrimenina y el drimenol, con CI_{50} valoradas en 27.9 y 25.1 microM, respectivamente (Muñoz *et al.*, 2013). El extracto hidroalcohólico de la corteza contiene principios activos que interfieren a través de diferentes mecanismos con las respuestas contráctiles de varios mediadores químicos en la tráquea de cobayo. También posee actividad antinociceptiva, antiédemato-génica y antialérgica. Dichas actividades estarían relacionadas con la presencia de *poligodial* y *1-β-[p-metoxicoumaroiloxyl] poligodial*, aunque los mecanismos de acción no estarían del todo dilucidados hasta la fecha (El Sayah *et al.*, 1996).

Efectos adversos - Toxicidad

No se han documentado.

Contraindicaciones

No han sido notificadas. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su toma o prescripción en dichas condiciones.

Formas galénicas

Infusión: Como antiescorbúticó agregar agua caliente sobre una hoja de *canelo*. Reposar 5 minutos. Colar. Beber caliente (Hoffmann *et al.*, 1992).

Decocción: Colocar dos cucharadas de una mezcla de corteza y hojas machacadas en una taza. Hervir 5 minutos. Beber varias tazas al día. (Hoffmann *et al.*, 1992).

Referencias

- Alonso J. Plantas utilizadas por los indios onas de Tierra del Fuego. Fitociencia 1997; 1: 35-37.
- Appel H, Brooks C, Overton K. Constitution and stereochemistry of drimenol, a novel bicyclic sesquiterpenoid. J Chem Soc. 1959; 3322-3332.
- Appel H, Connolly J, Overton K, Bond R. Sesquiterpenoids. Part II. The constitution and stereochemistry of drimenin, isodrimenin and confertifolin. J Chem Soc. 1960; 4685-4692.
- Bittner M, Silva M. Algunos compuestos con actividad biológica aislados de plantas chilenas. 2º Congreso de Plantas Medicinales de Chile. El Canelo de Nos, Chile, 28-31 oct 1995. Abstract P-66-74.
- Cechinel Filho V, Schlemper V, Santos A, Pinheiro T, *et al.* (1998) Isolation and identification of active compounds from *Drimys winteri* barks. J Ethnopharmacol. 1995; 62: 223-227.

- Conticello L, Gandullo R, Bustamante A, Tartaglia C. El uso de las plantas medicinales por la comunidad mapuche de San Martín de los Andes. *Parodiana* 1997; 10: 165-180.
- Cortés M, Madariaga E, Reyes M, Armstrong V, López J. Síntesis de compuestos de interés en perfumería a partir de (-) drimenol. 2º Congreso de Plantas Medicinales de Chile. El Canelo de Nos, Chile. 28-31 oct 1995. Abstract P-250.
- Cortés M, Oyarzún M. Tadeonal and isotaedeonal from *Drimys winteri*. *Fitoterapia* 1981; 52: 33-35.
- Della Monica C, De Petrocellis L, Di Marzo V, Landi R, et al. Enantioselective synthesis and vanilloid activity evaluation of 1-beta-(*p*-methoxycinnamoyl)polygodial, an antinociceptive compound from *Drymis winteri* barks. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007; 17: 6444-7.
- El Sayah M, Cechinel Filho V, Pinheiro T, Yunes R, et al. Análise farmacológica dos compostos isolados das cascas da *Drymis winteri* na traquéia de cobaja in vitro. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 17-20 sept 1996. Resumen F-117.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Gusinde M. Medicina e higiene de los antiguos araucanos. En: Publicaciones del Museo de Etnología y Antropología de Chile. Santiago (Chile): Imprenta Universitaria, 1917.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. *Plantas Medicinales de uso Común en Chile*. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Houghton P, Manby J. Medicinal plants of the Mapuche. *J Ethnopharmacol*. 1985; 13: 1.
- Kelner M. Plantas mágicas de la Medicina. Buenos Aires: Albatros, 1979.
- Malheiros A, Filho V, Schmitt C, Santos A, et al. A sesquiterpene drimane with antinociceptive activity from *Drimys winteri* bark. *Phytochemistry* 2001; 57: 103-107.
- Marticorena C, Quezada M. Catálogo de la Flora Vascular de Chile. *Gayana* 1986; 42: 1-2.
- McCallion R, Cole A, Walker J, Blunt J, Munro M. Antibiotic substances from New Zealand plants. Polygodial, an anticandida agent from *Pseudowintera colorata*. *Planta Med*. 1982 ; 44: 134-138.
- Mendes G et al. Anti-hyperalgesic properties of the extract and of the main sesquiterpene polygodial isolated from the barks of *Drymis winteri* (Winteraceae). *Life Sci*. 1998; 63: 369-381.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Montecinos S, Conejeros A. *Mujeres Mapuches. El Saber Tradicional en la Curación de Enfermedades Comunes*. Santiago (Chile): CEM, 1985.
- Montenegro I, Pino L, Werner E, Madrid A, Espinoza L, Moreno L, Villena J, Cuellar M. Comparative study on the larvical activity of drimane sesquiterpenes and nordrimane compounds against *Drosophila melanogaster* til-til. *Molecules*. 2013; 18(4):4192-208.
- Montes M, Wilkomirsky T. *Plantas Chilenas en Medicina Popular, Ciencia y Folklore*. Concepción (Chile): Escuela de Química y Farmacia. Universidad de Concepción, 1978.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina Tradicional Chilena. Concepción (Chile): Universidad de Concepción, 1985.
- Muñoz O, Christen P, Cretton S, Barrero A, et al. Comparison of the essential oils of leaves and stem bark from two different populations of *Drimys winteri* a Chilean herbal medicine. *Nat Prod Commun*. 2011; 6: 879-82.
- Muñoz O, Maya J, Ferreira J, Christen P, San Martín J, López-Muñoz R, Morello A, Kemmerling U. Medicinal plants of Chile: evaluation of their anti-Trypanosoma cruzi activity. *Z Naturforsch C*. 2013; 68(5-6):198-202.
- Pacheco P, Chiang M, Marticorena C, Silva M. Química de las plantas chilenas usadas en medicina popular. Concepción (Chile): Ed. Universitaria, 1977.
- Ruiz E, Fuentes G, Becerra J. Flavonoids as chemosystematic markers in Chilean species of *Drimys*. *Bol Soc Chil Quím*. 2002; 47 (3): 273-278.
- Scheidt C, Santos A, Ferreira J, Malheiros A, et al. Evidence for the involvement of glutamatergic receptors in the antinociception caused in mice by the sesquiterpene drimanial. *Neuropharmacology*. 2002; 43: 340-347.
- Sierra J, López J, Cortés M. (-)3-beta-acetoxydrimenin from the leaves of *Drimys winteri*. *Phytochemistry* 1986; 25: 253-254.
- Torres P, Oses R, Bittner M, Becerra J, et al. Aceites esenciales de Magnoliófitas nativas de Chile. *Bol Soc Arg Bot*. 2003; 38 (Supl.): 216.
- Ubilla H. Las plantas en la Medicina popular (Concepción de Chile). Tesis doctoral para obtener el título de químico-farmacéutico. Universidad de Concepción, Chile, 1969.
- Villagrán C. Nombres folklóricos y usos de la Flora de la Isla Quinchao, Chiloé. Museo de Historia Natural, Chiloé, Nº 39 1983.
- Zapata N, Medina P, Budia F. Antifeedant activity of *Cestrum parqui* and *Drimys winteri* on *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). *Commun Agric Appl Biol Sci*. 2004; 69: 245-248.

Capuchina

Nombre Científico: *Tropaeolum majus* L.

Familia: Tropaeolaceae.

Nombres populares:

Español: *capuchina, mastuerzo, espuela de galán, espuela de caballero, marañuela, berro de la India*. En la región andina se le conoce como *mashua*.

Portugués: *capuchinha, chagas, flor de sangue, mastruço do Perú, papagaios*.

Inglés: *nasturtium, Indian cress*.

Otros: *nasturzio d'India, capuccina (Italiano), Kapuzinerkresse (Alemán), capucine grande (Francés)*.

Sinonimia: *Cardominum majus* (L.) Moench., *Tropaeolum elatum* Salisb., *T. hortense* Sparre, *T. hybridum* L., *T. pinnatum* Andrews, *T. quinquelobum* Bergius.



Resumen

La capuchina (*Tropaeolum majus* – Tropeolaceae) sería originaria de Perú y Bolivia. Crece silvestre, a menudo escapada de cultivos, extendiéndose desde México hasta la Argentina. La infusión de las hojas y flores se emplea como antiescorbútic, diurético, revitalizante y para combatir infecciones del sistema respiratorio y urinario. Si bien es una especie muy empleada por la medicina popular, hasta el momento son muy pocos los ensayos biológicos realizados con ella. Destacan algunas investigaciones en el ámbito de la actividad antitumoral, hipotensora y diurética, entre otras. Es interesante destacar el alto contenido de vitamina C (ácido ascórbico) en esta especie, aunque también hay que tener en cuenta que la presencia de glucosinolatos podría presentar algún grado de toxicidad.

Summary

Nasturtium (*Tropaeolum majus* – Tropeolaceae) is native to certain regions of Peru and Bolivia, and can be found from Mexico throughout Latin America down to Argentina. The leaves' and flowers' infusion are reputed as effective ailments against scurvy, and as a diuretic, energizing, respiratory and urinary agent. In spite of the fact that this is an important medicinal plant throughout the region, there is very little pharmacological and clinical information. Some research has been done in order to determine the antitumour activity of this species, amongst others (hypotensive and diuretic). It is interesting to point out that *nasturtium* has very high concentrations of vitamin C (ascorbic acid). However, the presence of glucosinolates indicates that its use at high doses could be toxic.

Descripción botánica

Hierba anual, decumbente o trepadora, caracterizada por presentar hojas alternas, peltadas, con pecíolos largos, prensiles, enrollados en espiral, láminas orbiculares o arriñonadas, glaucas de 4-10 cm de diámetro, de borde entero o ligeramente lobulado; flores solitarias, fragantes, con cáliz amarillento, prolongado hacia atrás en un espolón de 2-3 cm de largo, con pétalos amarillos, anaranjados o rojos. La floración ocurre entre primavera y verano. El fruto es un triquetenio globular y subcarnoso (Lahitte et al., 1998; Bown, 1998).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Tropaeolum* cuenta con alrededor de 90 especies distribuidas en climas templados de Sudamérica. La capuchina sería originaria de Perú y Bolivia. Crece silvestre, a menudo escapada de cultivos, extendiéndose desde México hacia Argentina, hasta alturas de 3.800 metros s.n.m. Muy difundida como ornamental (Stuart, 1981; Lahitte et al., 1998).

Agrotecnología del cultivo

Se utiliza mucho como ornamental. En jardines, debe sembrarse dejando espacio suficiente para que se extienda, ya que de lo contrario invadirá a otras plantas. No necesita más de un riego a la se-

mana. Si se encharcan sus raíces corren el riesgo de pudrirse. Crece a pleno sol aunque tolera semiombra (en este caso la floración sería menos abundante).

Un estudio dirigido a determinar la concentración de *ácido erúcico* en función del sombreado y época de colecta de semillas, mostró una relación directa entre exposición solar y producción del compuesto. Las épocas de colecta de semillas también afectó en forma significativa el contenido de *ácido erúcico*, siendo este mayor en un 37% en el caso de luna nueva que el observado en las semillas colectadas durante luna llena (Castellani *et al.*, 1996).

Parte utilizada

Hojas, semillas y flores.

Historia

El término griego *Tropaeolum* es el diminutivo de *tropaeum*, que significa *trofeo*, en alusión a las hojas que asemejan un escudo, encima de las cuales aparecen las flores en forma de casco. En tanto *majus* significa *mayor* (Lahitte *et al.*, 1998) Debido a su semejanza con el *berro*, inicialmente fue conocida como *Nasturtium indicum*, o *Nasturtium peruvianum*. La *capuchina* fue introducida en España, procedente del Perú, en el siglo XVI. (Stuart, 1981). Decía Monardes de ella: " puesto su zumo en cualquier herida fresca la consolida y sana". La primera descripción de la *capuchina* en Europa fue hecha en Londres y data de 1590 a partir de los escritos de Gerard. Sin embargo, fue desconocida en Europa central hasta 1684, cuando Bewerning la aconsejaba como verdura comestible y medicinal.

Sus virtudes medicinales fueron mencionadas en la obra "Historia de las Plantas de México", escrita en 1615 por Francisco Hernández (Berdoncés, 1998). Hieronymus señaló en 1882 para esta especie propiedades diuréticas, depurativas y antiescorbúticas. Los tallos fueron durante algún tiempo empleados en Sudamérica para teñir de amarillo, y los frutos para encurtido. Los indígenas solían tomar baños con ella en casos de dolores corporales o cefalea. En el Perú, Soukup (1986) cita a Ruiz, diciendo que en su tiempo "adornaban con las flores las ensaladas crudas para darles hermosura y saborcillo picante y apetitoso". También menciona a Cobo: "los indios se dan baño con el cocimiento de la hierba cuando se sienten con dolor de cabeza, y si el dolor es en todo el cuerpo, se dan baño en todo el así con las hojas como con las raíces; y si tienen postillas, granos y otras infecciones del cuero, quedan libres de ellas mediante el baño; y el cocimiento hecho con vino limpia y deseca las llagas".

Usos etnomedicinales

La infusión de las hojas y flores se emplea como antiescorbútico, diurético, revitalizante y para combatir infecciones del sistema respiratorio y urinario. En aplicación externa (diluida ligeramente con alcohol), se emplea como analgésico, antiséborréico y antimicótico (Roig, 2000). Las hojas ingeridas en forma de ensalada como antiescorbútica (Adame y Adame, 2000; Bardones y Serra, 1998).

En Perú preparan un macerado con las hojas y flores en alcohol de 70º durante 15 días. Luego aplican el líquido resultante en forma de loción para combatir la caída del cabello (Palacios Vaccaro, 1997). También en enfermedades de la piel, trastornos nutritivos, como estimulante de los góbulos rojos en el hígado y favoreciendo la circulación linfática, raquitismo, Los frutos maduros se ingieren como purgantes. Las flores, en fricciones, serían resolutivas para los orzuelos, mientras que las hojas en cataplasmas serían desinfectantes (Soukup, 1986).

Otros usos

Las hojas, semejantes al berro, se comen en ensaladas. También son comestibles las flores y las semillas debido a su sabor especiado. Las semillas verdes adobadas se emplean como sustituto de las alcacarras. Además posee *ácido caprónico*, el cual proporciona el sabor a cabra característico. Las flores sirven para elaborar *vinagre de capuchina* y las hojas picadas le dan un sabor picante a platos de queso fresco o huevos (Bown, 1998). Los frutos se utilizan en conservas (Lahitte *et al.*, 1998).

Constitución química

El aceite esencial está constituido por glucosinolatos (0,1%), principalmente *glucotropoleolina*, que por hidrólisis genera *benzil-isotiocianato* (*aceite de mostaza*). También se detectó la presencia de otros compuestos, entre ellos *terpenoides*, *vitamina C* (300 mg/100 g de planta fresca), *carotenoides*, *ácidos orgánicos* (*ácidos málico* y *clorogénico*), *ácido erúcico*, *flavonoides* (glucósidos de la *quer cetina*, *isoquer cetina*, *isoquercitrina*), *helenina* (flores), y sales minerales ricas en *sulfato potásico* (Castellani *et al.*, 1996; Faik *et al.*, 2000)

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien es una especie muy empleada por la medicina popular, hasta el momento son muy pocos los ensayos biológicos realizados con ella.

Oncología experimental: Las especies ricas en glucosinolatos demostraron en general poseer efectos protectores contra la carcinogénesis inducida por

varios agentes. Por hidrólisis com mirosinasa dan origen a isotiocianatos que evidencian elevada actividad citotóxica. Es el caso de los benzilisotiocianatos de *T. majus*, con una actividad citotóxica *in vitro* para varias líneas de células tumorales humanas y de ratas, y con la ventaja de tener muy baja toxicidad. Se observó un efecto citotóxico frente a carcinomas de ovario humano, pulmón humano H-69; plasmocitoma murino PC6/sens y leucemia murina L-1210. De todos ellos esta última resultó ser la línea celular más sensible (Pintão *et al.*, 1995). En ese sentido fueron iniciados cultivos de células de esta planta con el doble objetivo de inducir la organogénesis y conseguir clones para replantar y obtener suspensiones celulares optimizadas para la producción de glucosinolatos. Otros estudios antitumorales *in vitro* demostraron una escasa actividad inhibitoria de diferentes extractos de las hojas de *capuchina* (éter de petróleo, acetato de etilo y metanólico) frente a las líneas celulares de carcinoma adherente de colon HCT-15, carcinoma nasofaríngeo humano KB y carcinoma de cérvix SQC-1 (Popoca Silva *et al.*, 1996).

Actividad antimicrobiana: En el aceite de las semillas se encuentra el glucósido *glucotropolina*, que por la acción hidrolítica de la enzima *mirosina* se libera por trituración o partición de las partes aéreas. Esto genera *benzil-isotiocianato* que posee propiedades antimicrobianas *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Blumenthal, 1998). Las fracciones hexánica y clorofórmica del extracto etanólico (70%) de hojas demostraron *in vitro* propiedades inhibitorias frente a *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella setubal*. En cambio, las fracciones de acetato de etilo y butanólica no fueron activas en ese sentido (Zanetti *et al.*, 2003). Luego de ingresado al organismo, el aceite es eliminado principalmente con la respiración o por la orina. Precisamente en el tracto urinario alcanza dicho aceite una óptima concentración que le permite generar el efecto antibacteriano (Gruenwald, 1998). Finalmente, el extracto etanólico de las partes aéreas demostró una discreta actividad antiparasitaria ($CL_{50} > 5.000 \text{ mg/l}$) en el bioensayo sobre nauplios de *Artemia franciscana* en estadio II (Maguiña y Ianaccone, 2000).

Actividad diurética: El extracto hidroalcohólico mostró actividad diurética en ratones, sin señales de toxicidad (Gasparotto *et al.*, 2009). La acción descripta estaría relacionada con la presencia de *iso-quercetina* en la planta (Gasparotto *et al.*,

2011a). También se observó actividad antihipertensiva tanto en los extractos como en la *iso-quercetina*, la cual estaría relacionada con la capacidad de los mismos de inhibir las enzimas conversoras de *angiotensina* (Gasparotto *et al.*, 2011b).

Otras acciones de interés: El extracto bruto hidroetanólico de hojas de *T. majus* demostró en ratas hipertensas efectos diuréticos e hipotensores arteriales, por interferencia sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y por aumentar la biodisponibilidad de bradiquinina y de óxido nítrico. Paralelamente demostró en riñón incrementar la producción de prostaglandinas antiinflamatorias (PGI2) y reducir la producción de radicales libres. Todo ello se mantuvo después de 4 meses de tratamiento. El componente más importante del efecto antihipertensivo fue la *isoquercitrina* (Lima Prando *et al.*, 2012).

El *benzil-isotiocianato* posee propiedades balsámicas, en tanto el aceite aplicado externamente tiene propiedades rubefacientes (Blumenthal, 1998). El *ácido erúcico*, por su parte, es un ácido graso que administrado en dosis terapéuticas es utilizado en el tratamiento de adrenomieloneuropatía, siendo conocido como *aceite de Lorenzo* (Carlson y Kleiman, 1993; Christensen, 1991). Su alto contenido en *vitamina C* lo hace apto como preventivo de patologías del árbol respiratorio, ya que contiene 300 mg/100 g de hojas frescas, mientras que el limón sólo alcanza 50 mg/100 g de pulpa (Stuart, 1980; Gruenwald, 1998).

Por otro lado, la acción conjunta entre *flavonoides*, *vitamina C* y componentes azufrados generan un efecto antioxidante, mientras que el *benzil-isotiocianato* demostró propiedades vasodilatadoras coronarias (Peris *et al.*, 1995). La presencia de *azufre* en sus partes aéreas la hace útil en problemas capilares y dérmicos (Bown, 1998). Los extractos etanólico e hidroetanólico de las partes aéreas demostraron actividad anticoagulante *in vitro*, a través de un efecto antitrombina determinado principalmente por los compuestos fenólicos y flavonoides (De Medeiros *et al.*, 2000; Santo *et al.*, 2007), mientras que el extracto metil-alcohólico demostró actividad hepatoprotectora en ratas similar a la observada para la vitamina E (Koriem *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

La planta por lo general es bien tolerada. Se realizó un ensayo de toxicidad aguda en ratas para los extractos acuoso y etanólico (70%) de las hojas de *capuchina*, no observándose señales de toxicidad en las dosis entre 0,625-5 g/kg). El estudio de toxicidad subcrónica con el extracto hidroetanólico de las ho-

jas en dosis de 75, 375 y 750mg/kg no arrojó datos de toxicidad luego de 28 días (Gomes *et al.*, 2012). La DL₅₀ del *isotiocianato de bencilo* fue calculada en 140 mg/kg (Zanetti *et al.*, 2003). Debe tenerse en cuenta que los *glucosinolatos* pueden originar efectos antitiroideos (Arteche García y Vanaclocha, 1995). En aplicación externa se reportaron algunos casos de dermatitis de contacto (Maurice, 1997). La sobredosis del aceite de *capuchina* puede generar albuminuria por daño en glomérulos y sistema tubular urinario (Blumenthal, 1998).

Contraindicaciones

No consumir extractos de esta especie durante el transcurso de úlceras gastrointestinales o patologías del riñón no infecciosas. En ese sentido, las altas dosis de su aceite se comportan como irritantes de las mucosas. Reiteradas aplicaciones por vía externa pueden causar dermatitis. No suministrar a niños pequeños y en pacientes hipotiroideos (Peris *et al.*, 1995; Gruenwald *et al.*, 1998). Un reciente estudio hecho en ratas gestantes reveló un papel útero-protector del extracto hidroetanolíco de las hojas frente a la contractilidad inducida por oxitocina y ácido araquidónico, sin alteración de los perfiles hormonales estrogénicos ni androgénicos, lo

cual revelaría cierta seguridad de la planta durante el embarazo (Lourenço *et al.*, 2012).

Status legal

Esta especie se encuentra registrada en la Farmacopea Mexicana, reconociéndosele propiedades revitalizantes y antiescorbúticas (Martínez, 1996). La parte aérea de *capuchina*, incluyendo las semillas, se encuentra aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal, 1998). Se halla dentro del listado de plantas reconocidas por su uso tradicional para uso medicinal humano por el Ministerio de Salud de Chile (2007).

Formas galénicas

Infusión: Al 2-3%. Se infunde durante 10 minutos. Se administran 2-3 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 50 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1, se administran 30-50 gotas/dosis, administrándose 3 veces al día, antes de las comidas.

Vía Externa: Se emplea el extracto fluido al 5% en forma de champú. También la infusión de las flores en base a 20 g/l. Infundir 5 minutos. Hacer lavados, compresas.

Referencias

- Adame J, Adame H. Plantas curativas del Noreste mexicano. 1 ed. Monterrey (México): Ed. Castillo, 2000.
- Arteche García A, Vanaclocha B. Fitoterapia: Vademécum de prescripción. 3 ed. Masson, 1998.
- Berdonces I, Serra J. *Gran Encyclopédia de las Plantas Medicinales*. Barcelona: Tikal, 1998.
- Blumenthal M (Ed.). The Complete German Commission E Monographs. Austin (Texas): American Botanical Council. 1998.
- Bown D. Encyclopédia de las hierbas y sus usos. Barcelona: Grijalbo-Mondadori, 1998.
- Carlson K, Kleiman R. Chemical survey and erucic acid content of commercial varieties of nasturtium, *Tropaeolum majus* L. JAOCs 1993; 70: 1145-1148.
- Castellani D, Casali V, Barbosa L, Cecon P. Produção de ácido erúlico em função do sombreamento e da época de coleta de sementes de *Tropaeolum majus* L. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 17-20 sept 1996. Resumen A-008.
- Christensen E. Peroxisomal β-oxidation of Fatty Acids. Oslo: The Norwegian Cancer Society, 1991.
- De Medeiros J, Macedo M, Contancia J, Nguyen C, *et al.* Antithrombin activity of medicinal plants of the Azores. J Ethnopharmacol. 2000; 72: 157-165.
- Faik A, Desveaux D, MacLachlan G. Sugar-nucleotide-binding and autoglycosylating polypeptides from *nasturtium* fruit: biochemical capacities and potential functions. Biochem J. 2000; 347: 857-864.
- Gasparotto A Jr, Boffo M, Lourenço E, Stefanello M, *et al.* Natriuretic and diuretic effects of *Tropaeolum majus* (Tropaeolaceae) in rats. J Ethnopharmacol. 2009; 122: 517-22.
- Gasparotto A Jr, Gasparotto F, Lourenço E, Crestani S, *et al.* Antihypertensive effects of isoquercitrin and extracts from *Tropaeolum majus* L.: evidence for the inhibition of angiotensin converting enzyme. J Ethnopharmacol. 2011a; 134: 363-72
- Gasparotto A Jr, Gasparotto F, Boffo M, Lourenço E, *et al.* Diuretic and potassium-sparing effect of isoquercitrin-an active flavonoid of *Tropaeolum majus* L. J. Ethnopharmacol. 2011b; 134: 210-5.

- Gomes C, Lourenço E, Liuti E, Duque A, et al. Evaluation of subchronic toxicity of the hydroethanolic extract of *Tropaeolum majus* in Wistar rats. J Ethnopharmacol. 2012; 142(2):481-7.
- Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. Montvale (NJ): Medical Economics Company, 1998.
- Hieronymus J. Plantae Diaphoricae Florae Argentinae. Bol Academ Nac Medic (Córdoba) 1882; 199-598.
- Koriem K, Arbid M, El-Gendy N. The protective role of *Tropaeolum majus* on blood and liver toxicity induced by diethyl maleate in rats. Toxicol Mech Methods. 2010; 20: 579-86.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas Medicinales Rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lima Prando T, Da Fonseca Bacquette T, Botelho Lourenço E, Gasparotto A Jr. Efeito hipotensor e renoprotetor sustentados após tratamento prolongado com *Tropaeolum majus* L. em ratos com hipertensão renovascular. Rev. Fitoterapia 2012; 12 (S1): 55.
- Lourenço E, Muller J, Boareto A, Gomes C, et al. Screening for in vivo (anti)estrogenic and (anti)androgenic activities of *Tropaeolum majus* L. and its effect on uterine contractility. J Ethnopharmacol. 2012; 141(1):418-23.
- Magaña A, Iannaccone J. Artemia franciscana Kellogg 1906 "camarón salino" como agente de bioensayo para evaluar cinco extractos crudos de plantas con propiedades antiparasitarias. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú, 27-30 sept 2000.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. 7 reimp. Distrito Federal (México): Ed. Botas, 1996.
- Maurice P. *Tropaeolum majus* and contact dermatitis. Br J Dermatol. 1997; 137: 661.
- Ministerio de Salud de Chile. Aprueba listado de medicamentos herbales tradicionales. Diario Oficial. 2008; 15-04.
- Palacios Vaccaro J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. Lima (Perú): CONCYTEC, 1997.
- Peris J, Stübing G, Vanaclocha B. Fitoterapia aplicada. Valencia: Colegio Farmacéuticos de Valencia, 1995.
- Pintao A, Pais M, Coley H, Kelland L, Judson I. In vitro and in vivo activity of benzyl isothiocyanate: a natural product from *Tropaeolum majus*. Planta Med. 1995; 61: 233-236.
- Popoca Silva J, Villarreal Ortega M, Aguilar Contreras A. Actividad citotóxica de extractos orgánicos derivados de algunas plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional mexicana como antitumorales. 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Tlaxcala, México, 24-30 jun 1996. Abstract P-92.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad de Cuyo, Ediunc, 2000.
- Santo A, Martins I, Tomy S, Ferro V. Efeito anticoagulante in vitro do extracto hidroetanólico de folhas de *Tropaeolum majus* sobre o plasma humano. Latin Am J Pharm 2007; 26 (5): 732-6.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Stuart M. Enciclopedia de las Hierbas y Herboristería. Barcelona: Omega, 1980.
- Zanetti G, Palermo Manfron M, Da Silva Martins Hoelzel S, Vera Pereira Pagliarin, Farias Morel A. Toxicidade aguda e atividade antibacteriana dos extratos de *Tropaeolum majus* L. Acta Farm Bonaerense 2003; 22: 159-162.

Cardo amarillo

Nombre Científico: *Argemone mexicana* L.

Familia: Papaveraceae.

Nombres populares:

Español: *cardo santo, cardo amarillo, argemone, cardo blanco, carrizo, chicalote* (Méjico), *adormidera amarilla* (Paraguay).

Portugués: *cardo santo, cardo amarelo.*

Inglés: *mexican poppy, prickly poppy.*

Sinonimia: *Argemone subfusiformis* G. B. Ownbey, *A. leiocarpa* Greene, *A. mucronata* Dum. Tours. ex Steud., *A. ochroleuca* Sweet, *A. sexvalis* Stokes, *A. spinosa* Moench, *A. versicolor* Salisb, *A. vulgaris* Spoch, *Echtrus mexicanus* (L.) Nieuwl., *E. triviales* Lour.



Resumen

Argemone mexicana (Papaveraceae) es una maleza originaria de México y sur de los Estados Unidos, extendiéndose desde las zonas tropicales y subtropicales de América hasta el norte de la Patagonia. Conocida por el nombre vulgar de cardo amarillo, es una planta tóxica para el ser humano debido a la presencia de alcaloides isoquinoleínicos en prácticamente toda la planta. Sin embargo, algunos de estos compuestos (en forma aislada) han demostrado utilidad desde el punto de vista farmacéutico. Destacan los estudios realizados en el área cardiovascular e infectológica, y en años recientes también su importancia clínica en el tratamiento de la malaria. Por estas razones es que a juicio de muchos autores, no debe ser utilizada medicinalmente bajo ninguna circunstancia.

Summary

Argemone mexicana (Papaveraceae) is a weed native to Mexico and Southern USA, although at present it can be found widespread throughout the continent, reaching some areas of Patagonia. Also known by the common name of Mexican poppy, the presence of toxic alkaloids has limited the medicinal use of this plant. However, some of these compounds have shown interesting pharmacological data, mostly in the fields of cardiology and infectology, and more recently as an interesting option in the clinical treatment of malaria. Some authors, however, strongly advice against the use of *A. mexicana* under any circumstance.

Descripción botánica

Hierba anual o subperenne, caracterizada por presentar una altura cercana al metro; tallos ramosos espiniscentes, con látex amarillo; follaje glauco de hojas sésiles, glabras, lobuladas, con bordes ondeados, a veces manchadas de color blanco, irregularmente dentado-espinosas, con agujones sobre los nervios del envés; flores solitarias, cortamente pendiculadas o sésiles, de 3-7 cm. de diámetro, con 4-6 pétalos de color amarillo (mayoritariamente) o blanquecinos; fruto capsular, oblongo, con un número variable de espinas y numerosas semillas oscuras en su interior. La floración ocurre entre la primavera y el verano.

Nota: Existen variedades de esta planta en nuestro territorio: *A. mexicana* var. *mexicana*, que habita en Formosa, Salta y Jujuy; *A. mexicana* var. *ochroleuca* (Sweet.) Lindl., que habita en Salta, Tucumán, Jujuy, La Rioja, Catamarca, San Luis, Santiago del Estero, La Pampa, Córdoba, Santa Fé, Chubut; y *A. mexicana* var. *subinermis* (Fedde.) Soraru, que habita en Misiones, Corrientes, Entre Ríos, Santa Fé, Buenos Aires, Formosa, Chaco (Soraru, 1976).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende unas 12 especies distribuidas en las zonas tropicales y templadas de América. La planta es originaria de México y sur de los Estados Unidos, extendiéndose desde las zonas tropicales

y subtropicales de América hasta el norte de la Patagonia, pasando por Paraguay, Brasil, Uruguay y Chile. Se considera cosmopolita ya que también se encuentra distribuida por otras regiones tropicales del planeta, siendo su uso medicinal de particular importancia incluso en algunas regiones del África. Es citada en varias floras regionales como maleza secundaria, encontrándose principalmente en baldíos, campos de pastoreo, montes frutales, terraplenes de ferrocarril y otros terrenos modificados. Prefiere suelos arenosos y arcillosos.

Agrotecnología del cultivo

Como ornamental se cultiva en U.S.A. y Europa, junto con otras especies del género. Es una planta de fácil reproducción a partir de semillas. Requiere suelos ligeros y soleados. Se la puede sembrar en el lugar definitivo o en vivero para posteriormente transplantarla, o colocarla en macetas. No requiere de cuidados especiales. La época de siembra puede ser en otoño, protegiendo las plántulas de fríos intensos, o bien, a fin de invierno, principios de primavera (Herbotecnia, 2005).

Adulterantes

No han sido documentados. Debe tenerse en cuenta que con el nombre de "cardo santo" se reconoce también a *Cnicus benedictus* L., originaria de Asia menor y cultivada hace unos años en la provincia de Córdoba y otras de nuestro país, siendo raro encontrarla espontánea.

Parte utilizada

Se emplean medicinalmente el tallo, la raíz y las cápsulas frutales.

Historia

El nombre genérico *Argemone* procede del griego y haría referencia a propiedades de esta especie en enfermedades oculares. La denominación mexicana *chicalote* proviene de la lengua náhuatl *chicallotl*, que significa *cardo*. Los indígenas mexicanos molían las semillas y las daban a beber en dosis de 2 dracmas para obtener efectos purgantes. Los aztecas mojaban un algodón con jugo de *chicalote* y lo aplicaban en los ojos para eliminar nubes y manchas que dificultaban la visión. Sobre esta especie refería Hieronymus (1882): "...contiene un jugo lechoso, amarillo, narcótico, que se ha usado como purgante en la hidropesía; en Java y en la América del Norte, le usan contra las enfermedades cutáneas, verrugas y úlceras sifilíticas". En el antiguo Hospital de San Andrés (México) se empleaba esta especie para sedar a los enfermos y para calmar la tos de los niños. En la década del 20' se creyó haber aislado morfina

de esta planta, pero estudios posteriores confirmaron que se trataba de alcaloides de estructura química muy emparentada (Alonso, 2004; Rubio Pina et al., 2013).

Usos etnomedicinales

Germosén Robineaus (1996) y Alonso (2004) presentan una descripción detallada de los usos etnomedicinales de esta especie. Las partes aéreas se emplean en casos de fiebre intermitente, gastroenteritis, como hipnosedante, tónica cardíaca, diurética, abortiva y purgante (en especial los frutos y el aceite de las semillas o la trituración de las mismas). Las flores se recomiendan como sudoríficas, abortivas y pectorales o anticatarrales (Perú), en tanto la raíz en decocción como cicatrizante, en gastritis y reguladora de la menstruación.

El jugo de las hojas se instila como colirio en problemas oftálmicos, en tanto el jugo de la raíz se recomienda como anticancerígeno y anticonceptivo. En México aplican el jugo de las flores como cicatrizante externo aplicándolo de modo suave, haciendo pinzeladas con una pluma. También como apósito en casos de verrugas y callosidades. El látex lo aplican directamente sobre los ojos para quitar manchas de la córnea. El aceite esparcido sobre la piel evita las picaduras de hormigas.

En la India emplean la raíz con la cual elaboran una pasta para ser aplicada en leucorreas y menorreas (Viyasagar & Prashantkumar, 2007). En Paraguay preparan una emulsión con las cápsulas machacadas (junto con las semillas) y, luego de diluirlas en agua, se suministra en forma de cucharadas como antiespasmódico, purgante y sedante. En Santiago del Estero (Argentina) emplean la decocción de las hojas para tratar la tartamudez y los catarros de vías respiratorias. Por vía externa para curar úlceras y llagas. Las semillas frescas son vomitivas y su aceite se emplea en casos de cólicos hepáticos y también como purgante (Marzocca, 1997).

Otros usos

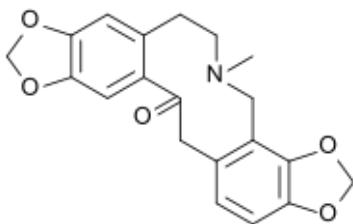
Las semillas originan un aceite empleado en la elaboración de pinturas.

Constitución química

Planta entera: Se identificaron alrededor de 20 alcaloides isoquinolínicos, incluyendo *protopina* (0,3%), *alocriptopina* (0,04%), *berberina* (0,01%), *sanguinarina*, *dihidrosanguinarina*, *13-oxoprotopina*, *8-methoxydihidrosanguinarina*, *norsanguinarina* (los últimos tres a predominio de las semillas), *argimexicanas A* y *B*, *queilantifolina*, *quelericrina*, *nor-quelericrina*, *dihydroquelericrina*, *oxomuramina*, *coptisina*, *criptopina*, *esculerina*, *estilopina*, *muramina*, *talifolina*, *re-*

framidina, oxihidrastinina (Kier y Soine, 1961; Bui Ti, 1974; Dalvi, 1985; Chang *et al.*, 2003a ; Rubio Pina et al., 2013). De las partes aéreas fueron identificados 2 alcaloides del tipo benzofenantrideno: *N-demetiloxisanguinarina* y *pancorina*, y tres alcaloides del tipo benzil-isoquinolínicos: (+)-*argenaxina*, (+)-*higenamina* y (+)-*reticulina* (Chang *et al.*, 2003b). Singh *et al.* (2010a) aislaron los alcaloides isoquinoleínicos *dehydrocoridalmina, jatrorrhizina, columbamina, y oxiberberina*, y (2010b) los alcaloides benzilisoquinoleínicos *argemexirina* y *protomexicina* (Singh *et al.*, 2012).

Otros: ácidos málico, succínico, tartárico, cítrico; azúcares (*glucosa, fructosa*), ácidos grasos (*ácido argemónico*), *triacontenediol, cumarinas, taninos, nitrato de potasio*.(Bose *et al.*, 1965; Rukmini, 1975). En el extracto metanólico de partes aéreas se identificaron los flavonoides *rutina* y *quercetrina* (Singh *et al.*, 2012).



protopina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

El cardo amarillo es una especie tóxica para el ser humano debido a la presencia de *alcaloides isoquinoleínicos* en prácticamente toda la planta. Sin embargo, algunos de estos compuestos (en forma aislada) han demostrado utilidad desde el punto de vista farmacéutico. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados por áreas de estudio:

Sistema cardiovascular: La administración de los extractos acuoso (0,1 ml/k) e hidroetanólico (0,3 ml/k) de hojas y tallos presentó actividad hipotensora arterial en perros (Magnus *et al.*, 1962). De igual modo se comprobó el mismo efecto en perros con la administración de ambos extractos, pero de la planta entera, en dosis de 50 mg/k. Los mismos autores observaron a través de estudios en ratas con el extracto acuoso de las hojas (0,3 ml/l) que el efecto hipotensor arterial es debido a un mecanismo vasodilatador arterial (Dhar *et al.*, 1968). Por su parte, el suministro del extracto acuoso por vía intravenosa a ratas anestesiadas, produjo aumento de la tensión arterial, mientras que con dosis bajas, produjo hipotensión (Ruiz *et al.*, 1987).

Área infectológica: En uno de los primeros estudios llevados a cabo con esta especie en pollos se constató que el extracto clorofórmico de la planta entera (218 mg/k) no presenta actividad antimrialárica *in vivo* (Spencer, 1947). Por su parte, el aceite de la semilla (0-8%) demostró actividad *in vitro* frente a *Salmonella spp.* y *Staphylococcus aureus* (Patel *et al.*, 1962). El extracto hidroacetónico (50:50) de la parte aérea también presentó propiedades anti-fúngicas *in vitro* (Asthana *et al.*, 1989). En cambio la tintura elaborada con las hojas resultó inactiva *in vitro* frente a *Candida albicans* (Cáceres, 1992). Tanto el extracto acuoso como el etanólico de las hojas, demostró actividad biocida frente a los hongos fitopatógenos *Alternaria brassicola, Colletotrichum capsici, Fusarium oxysporum* y *Rhizoctinia solani* (Ramiah *et al.*, 2004).

Los extractos metanólico y acuoso de las hojas y las semillas mostraron actividad antibacteriana *in vitro* contra dos bacterias Gram- positivas (*S. aureus* y *Bacillus subtilis*) y dos Gram negativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) (Bhattacharjee *et al.*, 2006). A su vez, el extracto etanólico de *A. mexicana* evidenció propiedades inhibitorias frente a gérmenes infectantes de la cavidad bucal como *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis* (Rosas Piñón *et al.*, 2012).

El extracto acuoso de las hojas demostró una importante actividad antiprotozoaria frente a *Trypanosoma brucei rodhesiense*, causante en África de más de 300.000 casos anuales de la enfermedad del sueño. El extracto mostró una $IC_{50} = 0.09 \mu\text{g}/\text{ml}$ siendo la *sanguinarina* y la *berberina* las principales sustancias responsables, con una $IC_{50} = 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ y $0.04 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente (Khalid *et al.*, 2004). Un extracto de *A. mexicana* (en concentración de 50 ppm) demostró actividad molusquicida (50%) frente a *Biomphalaria glabrata*, un huésped intermedio del *Schistosoma mansoni* (Meléndez y Capriles, 2002). Se observó que los alcaloides *protopina* y *sanguinarina* ejercen un efecto molusquicida frente a *Lymnaea acuminata*, produciendo descenso del nivel de proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos en tejido nervioso acompañado de peroxidación lipídica en membranas celulares (Singh y Singh, 1999). Esta actividad es sinergizada con el agregado del agente sintético piperonil-butóxido, generando una mayor mortalidad y poder de fecundación de caracoles jóvenes (Singh *et al.*, 2005).

Finalmente, es interesante destacar que el alcaloide *benzo[c]fenantridin* (+/-)-6-acetonildihydroquelertina exhibió una significativa actividad anti-HIV sobre linfocitos H9 con una EC_{50} valorada en $1.77 \mu\text{g}/\text{ml}$ e índice terapéutico = 14.6 (Chang *et al.*, 2003b).

Un trabajo más reciente también reportó resultados significativos *in vitro* en células infectadas con el HIV-1NL4.3 (Sabde *et al.*, 2011).

Actividad antimalárica: El extracto acuoso de las hojas demostró efectos antimaláricos frente a *Plasmodium falciparum* cloroquino-resistente, con una $IC_{50} = 4,5 \mu\text{g/ml}$, en tanto la *sanguinarina* exhibió una $IC_{50} = 2,65 \mu\text{g/ml}$ (Khalid *et al.*, 2004). Un ensayo clínico realizado en Mali sobre 80 pacientes infectados con *P. falciparum* demostró que la decocción de *A. mexicana* suministrada en tres regímenes diferentes (una vez al día durante 3 días, dos veces al día durante 7 días, y cuatro veces al día durante 4 días seguido de tres veces diarias durante 3 días) genera una respuesta clínica positiva en 35%, 73%, y 65% de los pacientes, respectivamente (Willcox *et al.*, 2007). En base a estos resultados, en un estudio posterior realizado con 301 pacientes (niños) se comparó el efecto de una decocción de *A. mexicana* con el de una terapia combinada con base en *artemisinina* (TCA) (*artesunato-amodiaquina*). Ambos tratamientos mostraron niveles de toxicidad bajos, y luego de un período de 28 días se observó que un 89% de los pacientes que recibieron *cardo amarillo* no requirieron de un tratamiento de segunda línea, vs. el 95% de aquellos que recibieron la TCA (Graz *et al.*, 2010).

Oncología experimental: Los primeros estudios llevados a cabo en esta área no demostraron actividad citotóxica en los extractos acuosos e hidroetanólicos de la planta entera, tanto *in vitro* (sobre cultivos de células tumorales) como *in vivo* sobre tumores trasplantados a ratones (Abbot *et al.*, 1966; Dhar *et al.*, 1968). El alcaloide *celeritrina* demostró una significativa actividad citotóxica frente al carcinoma gástrico humano NUGC, en tanto el alcaloide *angolina* demostró actividad citotóxica frente a dicho tumor y frente al carcinoma nasofaríngeo humano HONE-1. Respecto al alcaloide *argenaxina*, sólo se observó una moderada actividad frente al carcinoma gástrico humano NUGC (Chang *et al.*, 2003). Un informe reciente demostró actividad citotóxica de un extracto de *A. mexicana* contra células de carcinoma mamario MCF7, siendo débil la actividad sobre la línea celular mamaria MDA-MB-231. No obstante, en este último caso, el extracto produjo un incremento del ARN en receptores estrogénicos alfa (un marcador de presencia de células tumorales), lo cual resulta de interés en el perfil diagnóstico de este tipo de tumores (Lambertini *et al.*, 2004).

Aparato digestivo: Los extractos acuoso e hidroetanólico, en dosis de 3,3 ml/l, demostraron efectos

espasmogénicos en íleon aislado de cobayo (Magnus *et al.*, 1962). En un estudio farmacológico con vistas a determinar el efecto de diferentes extractos y alcaloides isoquinolínicos presentes en *A. mexicana* sobre la contracción eléctrica en ileum aislado de cobayo, en general se observó una mayor actividad para el extracto metanólico. La misma podría deberse a la presencia de los alcaloides *protopina* y *allocryptina*, que al ser analizadas en su forma pura también mostraron dicha actividad en forma dosis-dependiente. Un tercer compuesto -la *berberina*- mostró una acción inversa, es decir que en su presencia se detectó un incremento en las contracciones descriptas (Piacente *et al.*, 1997).

Acción analgésica y antiinflamatoria: Por otro lado, se observó que la administración de extracto acuoso del látex reduce el número de contorsiones provocadas por la inyección i.p. de ácido acético (0,5%) en ratones, sugiriendo un efecto analgésico. Esta acción podría deberse a una disminución en las contracciones neuromusculares inducidas observadas por Félix y Araújo (1996). Por otra parte, extractos de la raíz demostraron actividad antiinflamatoria en ratas en el test de *carragenanina* (Buj Ti *et al.*, 1973).

Actividad insecticida: Extractos elaborados con las hojas y las semillas demostraron propiedades insecticidas (Pandey *et al.*, 1981). Al respecto, la fracción acetónica del extracto de éter de petróleo de las semillas de exhibió actividad larvicia e inhibición del crecimiento del segundo estadio larvario de *Aedes aegypti*. Dicha actividad se obtuvo a partir de altas concentraciones del extracto (200, 100, 50 y 25 ppm). En tanto, se obtuvo actividad esterilizante, incluyendo reducción de alimento (27.70%), disminución de la fecundidad (19%) y de intermediarios larvarios y esterilización y mortandad de la primera generación de huevos (100%) en bajas concentraciones (10 ppm) (Sakthivadivel y Thilagavathy, 2003). De modo similar, el extracto hexánico de la raíz demostró una potente actividad larvicia frente a *Aedes aegypti* (vector del dengue)mostrando una CL₅₀ = 91.331 ppm luego de 24 horas de exposición (Warikoo *et al.*, 2013). Por su parte, el extracto éter-petrólico de las hojas demostró actividad insecticida frente a *Culex quinquefasciatus*, vector de la filariasis linfática (Sakthivadivel et al, 2012).

Otras acciones de interés: En úlceras experimentales en ratas por ligadura de píloro, el extracto acuoso de la hoja no demostró efectos protectores, y por el contrario, se observó un aumento del índice de ulceración (Cambar *et al.*, 1996). En relación a los alcaloides aislados, se observó que la *protopina* en

pequeñas dosis presenta efectos narcóticos (Alfonso *et al.*, 2000). El extracto acuoso de la hoja demostró efectos inhibitorios *in vitro* sobre la enzima acetilcolinesterasa, lo cual se vincula a un eventual beneficio en enfermedad de Alzheimer (Srivastava *et al.*, 2012). Estudios *in vitro* sobre íleon aislado de cobayo determinaron que el extracto metanólico y una fracción purificada con los alcaloides *protopina* y *alcocriptopina*, producen una salida o retramiento en los niveles de *morfina* administrados previamente, lo cual podría interpretarse como una potencial actividad farmacológica para ser evaluada en la lucha contra adicciones opiodes (Capasso *et al.*, 1997). Los alcaloides presentes en el extracto hidroalcohólico demostraron efectos inhibitorios sobre la enzima aldosa-reductasa ($IC_{50} = 56.66 \pm 1.30 \mu\text{g/ml}$), lo cual resultaría útil en el abordaje de complicaciones diabéticas (Gupta *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

Estudios en humanos: La ingesta de las semillas o su aceite resulta tóxica en humanos, observándose gran cantidad de síntomas, entre los que destacan: edema en miembros inferiores o generalizado, diarrea, disnea, anemia, hipoproteinemia, fragilidad capilar, vasculitis y hemorragias retinianas, aumento de la presión intraocular, eritema y pigmentación cutánea, dolores musculares, parestesias y en casos graves insuficiencia cardíaca, arritmias severas y paro cardíaco. En principio no existirían signos de alteración o toxicidad en sistema nervioso central (Sachdev *et al.*, 1987; 1989; Sharma *et al.*, 1999).

También se han reportado casos de alergias respiratorias al polen en India (Singh y Kumar, 2002). Se han observado algunos casos de toxicidad del aceite por administración subcutánea, en forma de friegas o masajes. El pasaje trascutáneo de la *sanguinarina*, presente en aceites para masajes adulterados con *Argemone mexicana*, también provocó cuadros de toxicidad como los arriba descriptos. La presencia de dicho alcaloide en orina facilita el diagnóstico (Sood *et al.*, 1985). El tratamiento consiste en poner al paciente en reposo bajo una dieta hiposódica, con proteínas, antioxidantes y vitaminas, diuréticos, antibiótico de amplio espectro, *pilocarpina* (colirio) y antagonistas que contrarresten en parte los efectos de la *sanguinarina* como ser: *adrenalina*, *cafeína* o *dimercaprol* (Germosén Robineau, 1996).

En la India, desde hace más de 20 años ocurren intoxicaciones con el aceite de esta especie. Un informe reciente da cuenta que en Nueva Delhi y provincias fronterizas, sólo entre los meses de agosto y septiembre de 1998 ocurrieron 3.000 intoxicaciones con aceites adulterados con esta planta, de los cuales 65 personas murieron. Allí se conoce a este

cuadro como *hidropesía epidémica*. Sus principales alcaloides *sanguinarina* e *dehidrosanguinarina* demostraron alteraciones capilares con aumento de la permeabilidad y la consiguiente extravasación proteica hacia el compartimiento extracelular, dando comienzo al edema e hipoproteinemia observado en todos estos casos (Sharma *et al.*, 1999; 2002; Vaidya *et al.*, 2001; Verma *et al.*, 2001). Incluso se ha relacionado el uso como adulterante de aceite de *A. mexicana* con una mayor frecuencia de cáncer de vejiga (Mishra *et al.*, 2011). Se ha reportado que el aceite de cardo amarillo produce radicales libres provocando una disminución en la capacidad antioxidante plasmática determinado por la reducción de alfa-tocoferol, glutatión, retinol y retinilésteres (Das *et al.*, 2005).

Estudios en animales: El extracto acuoso de la hoja resultó embriótico y estimulante uterino (al igual que la decocción de la raíz) en ratas (Bose *et al.*, 1963; Goto, 1957). La *sanguinarina* presente en la semilla administrada a ratas en dosis de 10 mg/k produjo degeneración y necrosis de las células hepáticas (Dalvi, 1985). La administración de semillas en el alimento diario de gallinas produjo entre otros síntomas: edema generalizado, retraso en el crecimiento, pericarditis, edema pulmonar, hidrotórax y obscurecimiento de las puntas de las crestas (González Stuart, 1989; Norton y O'Rourke, 1980).

Las semillas administradas en la dieta diaria de ratas a lo largo de 10-60 días, produjeron signos de intoxicación tales como letargo, debilidad y atonía muscular, contractura abdominal, diarrea, opacidad corneal, piloerección, pérdida de peso y edemas generalizados. Los parámetros sanguíneos demostraron una hiperglucemia importante y un aumento de transaminasas. A nivel de órganos se constató hemorragia en glomérulos e intersticio, fibrosis e hiperplasia de vías biliares y congestión portal, congestión pulmonar, atrofia de la mucosa superior del estómago y erosión de la mucosa del duodeno. Los signos tóxicos cardíacos se produjeron tardíamente, entre los 30 y 60 días de ingesta continua (Pahwa y Chaterjee, 1989; Upreti *et al.*, 1989).

El conjunto de alcaloides de la semilla también resultó hepatotóxico, observándose una alteración en los sistemas de detoxificación hepáticos, con inhibición de los sistemas metabólicos dependientes de la *aminopirina-N-dimetilasa*, de la *hidrocarbonil-hidroxilasa* y *citocromos B5* y *P450*. A su vez, se incrementan los sistemas enzimáticos pro-oxidativos que estimulan la formación de peróxidos lipídicos (Das *et al.*, 1991; Upreti *et al.*, 1988; 1991). La *protopina* en altas dosis ejerce un efecto paralizante muscular. La DL_{50} de la planta entera en ratas

fue calculada en 745 mg/k (Alfonso *et al.*, 2000). La aplicación continua a ratas del aceite esencial de *A. mexicana* induce procesos de tumorogénesis en piel (Pal *et al.*, 2013).

Contraindicaciones

El *cardo amarillo* es una especie que a juicio de muchos autores, no debe ser utilizada medicinalmente bajo ninguna circunstancia. En caso de prescripción médica facultativa, no administrar extractos de la hoja en embarazo ni durante el curso de úlceras gástricas. Tampoco extractos de las semillas en presencia de insuficiencia hepática, cirrosis o hepatitis.

Status legal

La planta se encuentra registrada en las Farmacopeas de India (1955-60), Paraguay (1944), México (4^a Ed.) y de Medicina Oriental (1969). En la última edición de la Farmacopea Mexicana (2001), *Argemone mexicana* se encuentra enlistada en el anexo II, dentro de las plantas con toxicidad conocida.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Dada la toxicidad de toda la planta, se desaconseja su uso interno.

Uso Externo: El látex puede ser aplicado en forma de apósitos o de manera directa en verrugas y callosidades.

Referencias

- Abbot B *et al.* Screening data from the cancer chemotherapy national service center screening laboratories. XXXIV. Plant Extracts. Cancer Res. 1966; 26: 761-935.
- Alfonso H, Tablada Pérez R, Quesada Pastor N, Carballo Velázquez N, *et al.* Plantas tóxicas. La Habana: Capitán San Luis, 2000.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Ashtana A *et al.* Fungitoxic properties of latex of plants with special reference to that of *Croton bonplandianus* Baill. Int J Crude Drugs Res. 1989; 27: 25-28.
- Bhattacharjee I, Chatterjee S, Chatterjee S, Chandra G. Antibacterial potentiality of *Argemone mexicana* solvent extracts against some pathogenic bacteria. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006; 101: 645-8.
- Bose B *et al.* Chemical and pharmacological studies on *Argemone mexicana* L. J Pharm Sci. 1963; 52: 1172-1173.
- Bui Ti I. Chemical study of the seeds of the poppy *Argemone mexicana* L. cultivated in the USRR and growing in Vietnam. Farmatsia. 1974; 23: 36-38.
- Bui Ti I *et al.* The effect of alkaloids of Mexican Argemone on aseptic inflammation. Patol Fisiol Exper. 1973; 17: 57-59.
- Cáceres A. Trabajo Tramil sobre *Bixa orellana*. Tramil VI. Guadalupe. Enda-Caribe. UAG. 1992.
- Cambar P *et al.* Prevención de la producción de úlceras gástricas experimentales por extractos de plantas medicinales. Facultad de Ciencias Médicas, UNAH. Honduras. (1987). En: Germosén Robineau L (Ed.). Farmacopea caribeña. Tramil. Santo Domingo Enda-Caribe 1996.
- Capasso A, Placente S, Pizza C, De Tommasi N, *et al.* Isoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* reduce morphine withdrawal in guinea pig isolated ileum. Planta Med. 1997; 63: 326-328.
- Chang Y, Chang F, Khalil A, Hsieh P, Wu Y. Cytotoxic benzophenanthridine and benzylisoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana*. Z Naturforsch 2003a; 58: 521-526.
- Chang Y, Hsieh P, Chang F, Wu R, *et al.* Two new protopines argemoxicaines A and B and the anti-HIV alkaloid 6-acetylidydrochelerythrine from formosan *Argemone mexicana*. Planta Med. 2003b; 69: 148-152.
- Dalvi R. Sanguinarine: its potential as a liver toxic alkaloid present in the seeds of *Argemone mexicana*. Experientia 1985; 41: 77-78.
- Das M, Upadhyay K, Khanna S. Biochemical toxicology of *Argemone mexicana* oil. Role of reactive oxygen species in iron catalyzed lipid peroxidation. Bull Environ Contam Toxicol. 1991; 46: 422-430.
- Das M, Babu K, Reddy N, Srivastava L. Oxidative damage of plasma proteins and lipids in epidemic dropsy patients: Alterations in antioxidant status. Biochim Biophys Acta 2005. Epub ahead of print. Jan 10.
- Dhar M, Dhar R, Dhawan B. Screening of Indian plants for biological activity. Part I. Indian J Exp Biol. 1968; 6: 232-247.
- Félix V, Araújo D. Efeito do extrato aquoso extraído do látex da *Argemone mexicana* L. na junção neuromuscular do pintainho. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 17-20 sept 1996. Resumen F-213.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andrés Be-

- Ilo: Cáceres A (Ed.), CYTED, 2000.
- Germosén Robineau L. Farmacopea caribeña. Santo Domingo: Tramil, 1996.
 - González Stuart A. Plantas tóxicas para el ganado. Distrito Federal (México): Limusa-Noriega, 1989.
 - Goto M. Uterus-Contracting Ingredients in Plants. Takeda Kenkyusho Nempo. 1957; 16: 21.
 - Graz B, Willcox M, Diakite C, Falquet J, et al. *Argemone mexicana* decoction versus artesunate-amodiaquine for the management of malaria in Mali: policy and public-health implications. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010; 104: 33-41.
 - Gupta S, Singh N, Jaggi A. Evaluation of in vitro aldose reductase inhibitory potential of alkaloidal fractions of *Piper nigrum*, *Murraya koenigii*, *Argemone mexicana*, and *Nelumbo nucifera*. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2013; 14:1-11.
 - Herbotecnia. *Argemone mexicana*. 2005. En: www.herbotecnia.com.ar
 - Hieronymus G. Plantae Diaphoricae Flora Argentinae. Buenos Aires: Kraft, 1882; 16,161.
 - Khalid S, Schmidt T, Brun R. Directed Isolation of Sanguinarine as the Main Trypanocidal Alkaloid from *Argemone mexicana* L. Filadelfia (EEUU): Facultad de Farmacia. Universidad de Filadelfia, 2004.
 - Kier L, Soine T. Structural studies on related argemone alkaloids. J Pharm Sci. 1961; 50:321-328.
 - Lambertini E, Piva R, Khan MT, Lampronti I, et al. Effects of extracts from Bangladeshi medicinal plants on in vitro proliferation of human breast cancer cell lines and expression of estrogen receptor alpha gene. Int J Oncol. 2004; 24: 419-423.
 - Magnus K et al. Espasmogenic activity of some medicinal plants. J Pharm Pharmacol. 1962; 14: 556.
 - Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
 - Meléndez P, Capriles V. Molluscicidal activity of plants from Puerto Rico. Ann Trop Med Parasitol. 2002; 96: 209-218.
 - Mishra V, Mishra M, Ansari K, Chaudhari B, et al. Edible oil adulterants, argemone oil and butter yellow, as aetiological factors for gall bladder cancer. Eur J Cancer. Nov 7 2011. [Epub ahead of print]
 - Norton J, O'Rourke P. Oedema disease in chickens caused by Mexican poppy (*Argemone mexicana*) seed. Aust Vet J. 1980; 56: 187-189.
 - Pahwa R, Chaterjee V. The toxicity of Mexican poppy (*Argemone mexicana* L.) seeds to rats. Vet Human Toxicol. 1989; 31: 555-558.
 - Pal A, Alam S, Singhal J, Kumar R, Ansari KM, Das M. Protective effect of topical application of α-tocopherol and/or N-acetyl cysteine on argemone oil/alkaloid-induced skin tumorigenesis in mice. Nutr Cancer. 2013;65 Suppl 1:78-87.
 - Pandey U et al. Insecticidal properties of some plant material. Indian J Entomol. 1981; 43: 404-407.
 - Patel R et al. The *in vitro* antibacterial activity of some medicinal oils. Indian J Med Res. 1962; 50: 218.
 - Piacente S, Capasso N, de Tommasi N, Jativa C, Pizza C. Different effects of some isoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* on electrically induced contractions of isolated guinea-pig ileum. International Joint Symposium. Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from the Americas. Panamá, República de Panamá, 23-26 feb 1997. Poster Session 2: B-8.
 - Ramiah E, Patil M, More R, Shukla H. Studies on biocidal activity from some medicinal plants. Nandurbar (India): Centre for Postgraduate Studies & Research in Botany. GTP College Campus, 2004.
 - Rosas Piñón Y, Mejía A, Díaz-Ruiz G, Aguilar M, et al. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infections. J Ethnopharmacol. 2012; 141(3):860-5.
 - Rubio-Pina J, Vázquez-Flota F. Pharmaceutical applications of the benzylisoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* L. Curr Top Med Chem. 2013;13(17):2200-7.
 - Rukmini C. New, unusual long chain fatty acid (argemonic acid) from *Argemone mexicana*. J Am Oil Chem Soc. 1975; 52: 171-173.
 - Ruiz I et al. Caracterización química y efectos cardiovasculares producidos por algunas plantas medicinales en ratas Wistar. IV Semana Científica. Tegucigalpa, Honduras, UNAH, 1987; 67.
 - Sabde S, Bodiwala H, Karmase A, Deshpande P, et al. Anti-HIV activity of Indian medicinal plants. J Nat Med 2011; 65(3-4):662-9.
 - Sachdev M, Sood N, Mohan M, Sachdev H, Gupta S. Optic disc vasculitis in epidemic dropsy. Jpn J Ophthalmol. 1987; 31: 467-474.
 - Sachdev H, Sachdev M, Verma L, Sood N, Moonis M. Electrophysiological studies of the eye, peripheral nerves and muscles in epidemic dropsy. J Trop Med Hyg. 1989; 92: 412-415.
 - Sakthivadivel M, Thilagavathy D. Larvicidal and chemosterilant activity of the acetone fraction of petroleum ether extract from *Argemone mexicana* L seed. Bioresour Technol. 2003; 89: 213-216.
 - Sharma B, Malhotra S, Bhatia V, Rathee M. Epidemic dropsy in India. Postgrad Med J. 1999; 75: 657-661.
 - Sharma B, Bhatia V, Rahtee M, Kumar R, Mukharjee A. Epidemic dropsy: observations on pathophysiology and clinical features during the Delhi epidemic of 1998. Trop Doct. 2002; 32: 70-75.

- Sakthivadivel M, Eapen A, Dash A. Evaluation of toxicity of plant extracts against vector of lymphatic filariasis, *Culex quinquefasciatus*. Indian J Med Res 2012; 135:397-400.
- Singh A, Kumar P. Common environmental allergens causing respiratory allergy in India. Indian J Pediatr. 2002; 69: 245-250.
- Singh S, Singh D. Effect of molluscicidal components of *Abrus precatorius*, *Argemone mexicana* and *Nerium indicum* on certain biochemical parameters of *Lymnaea acuminata*. Phytother Res. 1999; 13: 210-213.
- Singh P, Singh V, Singh D. Effect of binary combination of some plant-derived molluscicides with MGK-264 or piperonyl butoxide on the reproduction of the snail *Lymnaea acuminata*. Pest Manag Sci. 2005; 61: 204-208.
- Singh S, Singh T, Singh V, Pandey V. Quaternary alkaloids of *Argemone mexicana*. Pharm Biol. 2010a; 48: 158-60.
- Singh S, Singh T, Singh V, Pandey V. A new benzylisoquinoline alkaloid from *Argemone mexicana*. Nat Prod Res. 2010b; 24: 63-7.
- Singh S, Pandey V, Singh T. Alkaloids and flavonoids of *Argemone mexicana*. Nat Prod Res 2012; 26(1):16-21.
- Sood N, Sachdev M, Mohan M, Gupta S, Sachdev H. Epidemic dropsy following transcutaneous absorption of *Argemone mexicana* oil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1985; 79: 510-512.
- Soraru S. Nota sobre el género Argemone (Papaveraceae) en la República Argentina. Darwiniana 1976; 20: 445-457.
- Spencer C. Survey of plants for antimalarial activity. Llodya. 1947; 10: 145-174.
- Srivastava N, Sharma RK, Singh N, Sharma B. Acetylcholinesterase from human erythrocytes membrane: a screen for evaluating the activity of some traditional plant extracts. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2012; 58(1):160-9.
- Upreti K, Das M, Khanna S. Biochemical toxicology of argemone alkaloids. III. Efect of lipid peroxidation in different subcellular fractions of the liver. Tetrahedron Lett. 1988; 42: 301-308.
- Upreti K, Das M, Kumar A, Singh G, Khanna S. Biochemical toxicology of argemone oil. IV. Short-term oral feeding response in rats. Toxicology 1989; 58: 285-298.
- Upreti K, Das M, Khanna S. Biochemical toxicology of argemone oil. I. Effect on hepatic citochrome P450 and xenobiotic metabolizing enzymes. J Appl Toxicol. 1991; 11: 203-209.
- Vaidya A, Pandita N, Godse C, Meshram M. *Argemone mexicana* and epidemic dropsy: phytopharmacology and putative sequelae and therapy. J Assoc Physicians India. 2001; 49: 1041-1042.
- Verma S, Dev G, Tyagi A, Goomber S, Jain V. *Argemone mexicana* poisoning: autopsy findings of two cases. Forensic Sci Int. 2001; 115: 135-141.
- Vidyasagar G, Prashantkumar P. Traditional herbal remedies for gynecological disorders in women of Bidar district, Karnataka, India. Fitoterapia 2007; 78 (1): 48-51.
- Warikoo R, Kumar S. Impact of *Argemone mexicana* extracts on the cidal, morphological, and behavioral response of dengue vector, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). Parasitol Res. 2013; 112(10):3477-84.
- Willcox M, Graz B, Falquet J, Sidibé O, et al. *Argemone mexicana* decoction for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007; 101: 1190-8.

Carqueja

Nombre Científico: *Baccharis trimera* (Less.) DC.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *carqueja, carquejilla, chirca melosa* (Paraguay), *carqueja crespa* (Uruguay).

Portugués: *carqueja, carqueija, carqueja-amarga, carqueja-do-mato, tiririca-de-balaio, vassoura, vassourinha, bacanta, caia amarga*.

Inglés: *carqueja*.

Otros: *yaguareté ca'a (guaraní), querciuolo (italiano)*.

Sinonimia: *Baccharis genistelloides* (Less.) Baker, *Molina trimera* Less.

Nota: También se conocen como carqueja a las siguientes especies: *Baccharis crispa* Sprengel (*Baccharis genistelloides* var. *crispa*; *Baccharis genistelloides* var. *cilindrica*; *Baccharis cylindrica* Less.); *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. (*Baccharis bracteata* Hook; *Coniza articulata* Lam).



Resumen

Las carquejas (*Baccharis spp.* – Asteráceas) son hierbas y arbustos oriundos de Sudamérica. Tanto en Argentina como en otras regiones del continente se las utiliza como un digestivo, hepatoprotector, colagogo, diurético, antidiarreico, febrífrugo, cardiotónico, anticonceptivo y afrodisíaco. La mayoría de los estudios farmacológicos realizados en esta especie están relacionados con su actividad colerética-colagogica, antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica, antitumoral, hipoglucemiente e hipotensora.

Summary

Carquejas (*Baccharis spp.* – Asteraceae) are South American herbs and shrubs, mostly used in Argentina and other regions of the Continent as digestive, hepatoprotective, cholagogue, diuretic, anti-diarrheic, febrifuge, cardiotonic, contraceptive, and aphrodisiac agents. Most pharmacological studies to date have focused on the choleric, cholagogue, antimicrobial, antiinflammatory, analgesic, antitumour, hypoglycaemic and hypotensive actions of these plants.

Descripción botánica

Se trata de un subarbusto dioico, ramoso, caracterizado por presentar una altura de 0,3 a 1,5 metros; carente de hojas (sólo algunas rudimentarias o brácteas) y tallos o ramas, verde claro brillantes, bialados (*Baccharis articulata*) o trialados (*Baccharis crispa*, *Baccharis trimera*) los cuales cumplen con la función fotosintética. Las inflorescencias, blanco-amarillentas, se presentan en capítulos unisexuados pequeños, sésiles, agrupados a lo largo de las ramas superiores, aparentando espigas laxas, con involucros acampanados de 3-5 mm. de alto. Hacen su aparición desde fines de verano hasta principios de otoño. El fruto es un aquenio papiloso, con 10 estrías longitudinales, de color blanco o amarillo-negro. Las semillas tienen un penacho plumoso que les sirve para dispersarse por el viento (Alonso Paz et al., 1992; Gupta M, 1995).

Distribución geográfica - Ecología

Existen unas 400 especies de *Baccharis*, todas ellas originarias de América del Sur, aunque no todas conocidas como carquejas. Las carquejas son oriundas de Sudamérica, siendo 96 las especies reportadas en Argentina. Crecen sobre terrenos altos, suelos rocosos, praderas, bordes de caminos y en campos arenosos del sur de Brasil (MInas Gerais y Rio de Janeiro hasta Rio Grande do Sul), Paraguay, Bolivia, Perú, Uruguay y Argentina (norte y centro), hasta 2.800 metros s.n.m. (Giuliano, 2001).

Agrotecnología del cultivo

Si bien esta especie es aprovechada casi en un cien-to por ciento a partir de ejemplares que crecen silvestres, también existen algunas experiencias en el cultivo de la misma. Se la puede reproducir a partir de semillas, pero si se han seleccionado plantas

por algunas características particulares convendrá hacerlo por esquejes. Las semillas pueden ser sembradas en vivero en otoño y llevadas al sitio de plantación a comienzos de la primavera. También pueden sembrarse en primavera y llevar las plántulas al campo cuando hayan alcanzado una altura de unos 8 a 10 cm.

Para la multiplicación por estacas, se preferirán las partes basales de las ramas, aquellas que sean más leñosas, retirándolas de plantas seleccionadas por sus características de rendimiento en componentes activos y agronómicos durante la primavera. Después se las colocará en vivero hasta que hayan emitido raíces y estén en condiciones de ser trasladadas al campo. La distancia de plantación no ha sido suficientemente ensayada, aunque 0,70 m entre líneas y 0,25 a 0,30 m entre plantas puede ser considerada una distancia apropiada, pero ello depende, entre otras variables, de la fertilidad del suelo.

El riego y el control de malezas y plagas son las labores más importantes a realizar durante estas etapas. La cosecha se realizará cortando las ramas a una altura tal, que evite levantar las ramas inferiores leñosas y, por lo común, con tierra. Posteriormente se las desecará, ya sea por medio de secado natural o mecánico, y se las acondicionará (Herbotecnia, 2004).

Adulterantes

Diversas especies de *Baccharis* con ramas trialadas son confundidas con *B. trimera*, por ejemplo *B. crispa* y *B. cylindrica*, además de *B. microcephala* y *B. uesteri*. Con excepción de esta última (presenta hojas normales en los extremos inferiores), las demás especies apenas pueden ser identificadas macroscópicamente cuando están floridas. La presencia de ramas bialadas en *B. articulata* permite una distinción del resto de *carquejas* (Sharapin, 2001).

El axis en *B. gaudichaudiana* revela nervaduras, mientras que el de *B. articulata* tiene contorno oval y el de *B. trimera* es circular. Cristales de oxalato de calcio suelen ser vistos en todas las especies, siendo del tipo estiloide en *B. articulata* y *B. cylindrica*, y prismáticos en *B. gaudichaudiana* e *B. trimera*. Las otras características microscópicas observadas son similares (Budel *et al.*, 2003)

Usos etnomedicinales

En Alonso (2004) y Gupta (1995) presentan una buena descripción de los usos medicinales de esta especie. La *carqueja* es empleada en Argentina como digestivo, hepatoprotector, colagogo, diurético, antidiarreico, febrífugo, cardiotónico, anticonceptivo y afrodisíaco. En uso externo se emplea la decocción como antirreumático y antiséptico de

heridas y úlceras. En Paraguay se emplea la infusión o decocción de los tallos para reducir el colesterol y combatir la diabetes. En asociación con *yerba mate* como abortiva.

En Perú, aparte de tratar desórdenes hepatodigestivos, la decocción de sus tallos y hojas se emplea también como eliminador de cálculos en vesícula, para tratar gota y enfermedades venéreas. En Bolivia se emplea como insecticida. En Brasil se emplea fundamentalmente como aperitivo, digestivo y hepatoprotector y en menor medida como antimálico, tónico, antidiabético, diurético, antifebril, antirreumático, antihelmíntico, abortivo y afrodisíaco. Por vía externa, en heridas y ulceraciones. En Uruguay además de sus usos tradicionales, se emplea también como antihelmíntico, febrífugo, tónico y antigastrítico.

Otros usos

Ocasionalmente como sustituto del *lúpulo* en la elaboración de cervezas. En algunas poblaciones las hojas se emplean como jabón para el lavado de ropa.

Parte utilizada

Parte aérea desecada. En *B. trimera* la droga presenta sabor levemente amargo y olor adulzado y aromático. Por su parte *B. articulata* presenta un alto índice de amargor: 25000 (para el patrón brucina) y 230 (para el patrón quinina), en tanto el de *B. trimera* es = 5000 y 3,3, respectivamente (Budel *et al.*, 2004).

Historia

Los pueblos indígenas sudamericanos utilizaron la *carqueja* durante centurias para tratar gran cantidad de enfermedades. En 1896 se encuentra la primera referencia en una obra botánica de Wehmer. El historiador paraguayo Correa describió en el año 1931 el empleo que los indios guaraníes hacían de su infusión: *tónica, febrífuga, hepatodigestiva, antidiarreica, para tratar la esterilidad en las mujeres y la impotencia masculina, etc.* En Brasil la empleaban para tratar trastornos hepáticos y cálculos en la vesícula. La semejanza con las *genistelas* de la península Ibérica ha hecho que algunas especies sean denominadas *genistelloides*.

Constitución química

a) *Baccharis articulata*:

Planta entera: ácido crisosapónico, santonina, absintina, ácido resínico, luteolina, queracetina, articulina I, articulina acetato, genkwanina, acacetina, 7,4-di-

metil-apigenina, cirsimaritina, salvigenina, jaceidina, jaceosidina, ácido oleanólico, lupeol, chondrilarsterol, diterpenos de tipo clerodano (*barticulidiol* y derivados), ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico, iso-clorogénico y cafeico), cenizas totales (5.67%).

Flores: *barticulidiol*, diéster malonato-acetato, *bacchotricuneatina A*.

Aceite esencial (0,10-22%) de la parte aérea: β -pineno (23,7-27,1%), α -pineno (3,46%), espatulenol (8,36-10%), limoneno (7,68-11,1%), b-cariofileno (16,8%), óxido de cariofileno (11,2%), veridiflorol (2,79%), nerodilol (15,6%), mirceno (1,50%), cis-cariofileno, g-elemeno, b-guaieno, d-cadineno, y armadendreno.

Partes no precisadas: ácidos a y b resínicos.

b) *Baccharis crispa*:

Parte aérea: dimetoxiflavonas, dihidroxilactonas (*bacrispina*, 1-desoxibacrispina), flavonoides (apigenina, metil-luteolina, queracetina, nepetina e hispidulina) ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico, ácido iso-clorogénico, ácido cafeico) y aceite esencial compuesto por acetato de carquejilla y acetato de carquejol (45%), a-pineno, b-cariofileno, cis-cariofileno, b-cubebeno, a-elemeno y g-elemeno.

Planta entera: deoxi-*bacrispina*, dimetilapeigenina, genkwanina (flavonoide) y ácido hautriwaico.

c) *Baccharis trimera*:

Parte aérea: flavonoides (hispidulina, rutina, eupatorina, luteolina, nepetina, apigenina, kaempferol, cirsimaritina, cirsiliol, eriodictiol, 5-HO-3',4',6,7-tetrametoxiflavana, queracetina, 3-O-metilqueracetina, genkwanina y 7,4'-di-O-metilapigenina), diterpenos (*bacrispina*, 1-desoxibacrispina, ácido hautriwaico y su lactona), lactonas diterpélicas del tipo trans-clerodano (*malolnil clerodanos*), estigmasterol, aceite esencial (0,5-1,5%) compuesto por alfa-pineno (6,4%), β -pineno (4,2-8,4%), canfeno (2,6%), carquejol (6,8-10,2%), limoneno (3,6%), acetato de carquejilo (50-69,2%), carquejol, -ocimeno (3,1%), ledol (5,4%) y una saponina derivada del ácido equinocístico. (Soiche et al., 1987; Bandoni, 2003; Borella e Fontoura, 2003; Pocá et al., 2003).

Raíz: diésteres terpélicos relacionados con el carquejol.

En los parámetros de calidad concernientes a la diferenciación de las diferentes carquejas, es importante señalar la presencia de determinados principios activos químicos que permiten una distinción entre ellas. La presencia de 3-metilqueracetina en el extracto diclorometánico y de acetato de carquejilo en el aceite esencial, permiten distinguir a *B. trimera* del resto. Los ácidos mono y dicafeoil-quínicos valorados por HPLC como ácidos cafeoilquínicos totales (calculados como ácido clorogénico) es otro de los parámetros a tener en cuenta (Debenedetti et al., 2005).

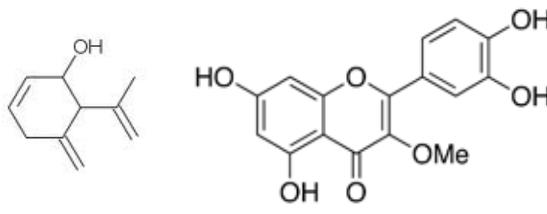
Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Principalmente relacionadas con su actividad colerética-colagoga reconocidas, y su importante espectro antimicrobiano. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad hepática: Se destaca en este género la acción hepatoprotectora y colagoga demostrada por el conjunto de sus flavonoides, en especial la *hispidulina*. Del extracto metanólico de *B. notosergila* se aisló el ácido clorogénico, cinarina (ácido 1,5-dicafeoil quínico) y los ácidos 3,4 y 3,5-dicafeoilquínicos de comprobada actividad colagoga (Palacios et al., 1986). El alto contenido en ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico, ácido iso-clorogénico, ácido cafeico) presentes en las diferentes especies de carqueja, justificarían su empleo como colagogas y colerética, además de sus consabidas actividades antioxidantes. En ese sentido *B. crispa* presenta el mayor porcentaje de ácido clorogénico e iso-clorogénico, respecto a *B. articulata* y *B. notosergila* (Palacios et al., 1983).

En otro estudio se observó que el conjunto de los flavonoides de *B. trimera* posee una interesante actividad detoxificante hepática al incrementar entre un 25 y un 100% el porcentaje de sobrevida de ratas intoxicadas con *faloidina* (principio tóxico de *Amanita phalloides*) en una dosis de 20 mg/k vía intravenosa. El más activo de dichos flavonoides demostró ser la *hispidulina* (Soicke y Leng Peschlow, 1987). Respecto a los diterpenos de *B. crispa*, la *bacrispina* y su monohidroxianálogo 1-desoxibacrispina, al ser ensayados en animales de laboratorio no evidenciaron actividad colerética ni colagoga.

Actividad antimicrobiana e insecticida: A nivel infectológico los extractos acuosos e hidroalcohólicos de *B. notosergila* y *B. crispa* (dosis de 5 mg/ml) demostraron actividad antibacteriana frente a



Carquejol 3-O-metyl-quercetina

Bacillus subtilis, *Micrococcus luteus* y *Staphylococcus aureus*, especialmente por parte del flavonoide *genkwanina*, cuya actividad resultó ser mayor que la brindada por la *apigenina*. El efecto inhibitorio fue menos marcado en *Staphylococcus aureus* (Soraru y Bandoni, 1978; Palacios et al., 1983; Cobos et al., 2001; Oliva et al., 2001).

Las lactonas sesquiterpénicas de *B. trimera* demostraron actividad inhibitoria frente a cercarias del *Schistosoma mansoni* (agente causante de la *esquistosomiasis*) y del crecimiento de *Trypanosoma cruzii*, agente causal del Mal de Chagas (Simões et al., 1986). De igual modo el aceite esencial de *B. trimera* demostró actividad inhibitoria sobre *S. mansoni*, en concentración de 130 µg/ml, logrando 100% de letalidad tras 30 horas de exposición (De Oliveira et al., 2012). Otros ensayos evidenciaron la actividad molusquicida de *B. trimera* sobre *Biomphalaria glabra*ta a partir de las *lactonas diterpénicas y flavonas*, en especial la *eupatorina* (Dos Santos Filho et al., 1980). Por otra parte, los *diterpenoides* presentes en varias especies de *Baccharis* y descubiertos por Herz et al. (1977) exhibieron una fuerte actividad repelente frente a larvas de *Tenebrio molitor* (Sosa et al., 1994). El extracto crudo etanólico de *B. genistelloides* es un insecticida efectivo contra plagas que afectan diversos cultivos tales como *Tribolium* y *Rhyzopertha dominica castaneum* con un 60% y 70% de mortalidad, respectivamente (Cruz et al., 1997). Los extractos hexánico y diclorometánico de esa misma especie también demostraron efectividad frente a los dermatofitos *Trichophytum rubrum* y *T. mentagrophytes* con una CIM de 25 y 500 µg/ml respectivamente. Asimismo el extracto diclorometánico resultó efectivo frente a *Microsporum canis* y *Cryptococcus neoformans* con una CIM de 500 µg/ml y 600 µg/ml, respectivamente (Feresin et al., 2001).

Actividad antiviral: Los compuestos *poliacetilénicos* de varias especies de *Baccharis* (ubicados preferentemente en los frutos) también demostraron *in vitro* actividad antimicrobiana (Towers et al., 1977). En ese sentido el extracto etanólico (5 mg/ml) de *B. articulata* demostró actividad antiviral frente al virus VSV (virus de la estomatitis vesicular) y HSV-1 (Herpes simplex virus) (Waschman et al., 1988; Zanon et al., 1999). De igual modo, el extracto acuoso de *B. genistelloides* recolectada en Bolivia, en concentración del 10% y posteriormente liofilizado, demostró poseer actividad antiviral frente al VSV y HSV-1 (Abad et al., 1999). Los *ácidos cafeoilquínicos* demostraron actividad inhibitoria específica sobre la enzima *HIV-1 integrasa*, lo cual abre las puertas para un futuro estudio en SIDA (Robinson et al., 1996).

Oncología experimental: A nivel oncológico se rea-

lizaron algunos estudios preliminares con diferentes variedades de especies de *Baccharis* tanto sudamericanas como europeas. En estudios de citotoxicidad se observó interacción con ADN de células tumorales, prooxidación del mismo, así como también algunos resultados favorables en leucemia experimental, lo cual permite abrir una línea de investigación promisoria en este campo (Arisawa et al., 1985; Fullas, 1994; Jarvis et al., 1988; Mongelli et al., 1996).

De *B. artemisioides* se aisló una *dilactona diterpénica* del tipo clerodano que demostró actividad inhibitoria *in vitro* en el modelo experimental de leucemia linfocítica P-388, con una ED₅₀ de 2,8 µg/ml. Por su parte, el extracto metanólico de *B. trimera* redujo en forma significativa la mutagenicidad demostrada por la sustancia *3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]indol*, en el test de *Salmonella typhimurium TA98*, en presencia de una fracción microsomal de hígado de rata. Los constituyentes activos fueron identificados como *hispidulina*, *gencavanina*, *cirsimaritina* y *apigenina* (Nakasugi y Komai, 1998). Los compuestos polifenólicos de la parte aérea de *B. trimera* evidenciaron actividad antiproliferativa en células SiHa de cáncer de cuello uterino (De Oliveira et al., 2013). El extracto acuoso de *B. coridifolia* demostró propiedades antioxidantes (*ácidos clorogénico* y *dicafeoilquínicos*) y citotóxicas (posiblemente por interacción contra ADN) frente a cultivos de tumores vesiculares (de las Heras et al., 1998; Desmarchelier y Ciccia, 1998; Mongelli et al., 1997). Los extractos y principios activos también mostraron actividad antioxidant (De Oliveira et al., 2003).

Actividad analgésica - antiinflamatoria: El extracto hidroalcohólico de *B. trimera* en dosis de 1 g/k demostró en cobayos actividad analgésica en el test de inhibición de contorsiones (Di Stasi et al., 1988). En tanto, el extracto acuoso como la fracción etanólica demostraron propiedades antiinflamatorias en ratas en el test de edema plantar por *caragenina*, a partir de una dosis intraperitoneal única de 100 mg/k (25 g de planta seca en 750 ml de agua hiriente). Cuando el mismo extracto fue administrado oralmente, no se observaron efectos antiinflamatorios (Gené et al., 1992; Reis et al., 2003).

Otros estudios realizados con la fracción butanólica derivada del extracto acuoso crudo preparado a partir de las partes aéreas de la misma especie (en dosis variables entre 40 y 100 mg/k vía intraperitoneal), demostraron actividad antiinflamatoria (test de *caragenina* y *dextran*) y analgésica (por inhibición prostaglandínica de sus saponinas, en especial el *ácido equinocístico*). En edema inducido por *zimosán* no pudieron comprobarse efectos antiinflamatorios (Gene et al., 1996).

En un estudio reciente el extracto acuoso adminis-

trado por vía intraperitoneal en dosis de 400 y 800 mg/kg inhibió la inflamación inducida por *carrageína* en ratones, mientras que *in vitro* y en concentraciones de 25, 50 y 100 mg/mL, también inhibió la proliferación de linfocitos T estimulada por tratamiento con *fitohemaglutinina* (Paul *et al.*, 2009).

Actividad hipoglucemiante: El extracto acuoso de *B. genistelloides* administrado durante quince días a ratas gestantes resultó abortivo (por acción uterotónica), mientras que su administración a personas normoglucémicas provoca un descenso en los niveles de glucosa en sangre (Xavier *et al.*, 1967; Alonso Paz *et al.*, 1992).

En un ensayo de diabetes experimental por *aloxano* en ratas, la administración por vía intragástrica de una infusión al 5% de *B. genistelloides* (1,5 g/k) produjo al cabo de 6 días de tratamiento un descenso significativo de la glucemia, de 309 mg/dl a 87 mg/dl. No obstante el examen histopatológico del páncreas no reveló mejorías de las lesiones producidas por el aloxano (Dávila *et al.*, 2000). De modo similar, otro estudio efectuado con el extracto acuoso de *B. trimera* resultó efectivo en la reducción de la glucemia en ratas aloxanizadas, lo cual estaría determinado principalmente por un efecto antioxidante con reducción de aniones superóxido producidos por macrófagos activados (Marcos Silva *et al.*, 2005).

En otro estudio se observó que la fracción acuosa de las partes aéreas administrada en ratones diabéticos y no-diabéticos, en dosis de 2000 mg/kg dos veces al día durante un período de siete días, reduce la glicemia en los animales. No se observó actividad para dosis menores del extracto, ni tampoco para el extracto etanólico y la fracción butanolica (Oliveira *et al.*, 2005).

Acción sobre el sistema cardiovascular: Los flavonoides de *B. genistelloides* le confieren actividad diurética, lo cual puede generar hipotensión arterial, tal como se desprende de los modelos experimentales *in vivo*, sobre ratas. En ese sentido el *ácido 3-p-cumárico* presente en *B. grisebachii* exhibió actividad hipotensiva en ratas y alteraciones del ritmo respiratorio (Gamberini y Lapa, 1994). Estudios *in vitro* han determinado la actividad antihipertensiva de *B. trimera*, por lo que el Ministerio de Salud de Brasil (proyecto PIP X-4) propuso a esta especie junto a *Stachytarpheta cayennensis* y *Cecropia glaziouli* para iniciar los ensayos preclínicos que validen su utilidad antihipertensiva (Lapa *et al.*, 2001).

Acción sobre el sistema digestivo: Entre las actividades biológicas demostradas por diferentes extractos de *carqueja* se puede mencionar a nivel di-

gestivo la actividad antiulcerosa de la infusión de la planta entera, en modelos de úlcera inducidos por *indometacina*, cuyo mecanismo de acción se centraría en una menor movilización del calcio a nivel intracelular lo que a su vez determina menor actividad gastro-intestinal y reducción de la secreción ácida (Gamberini y Lapa, 1992). Un estudio *in vivo* reciente también demostró que dicha acción estaría relacionada con la presencia de compuestos que actúan sobre la vía colinérgica, y en forma más moderada sobre la vía histaminérgica de secreción ácida y sobre la bomba de protones (Biondo *et al.*, 2011). En estudios comparativos vs. Lansoprazol en úlceras en ratas inducidas por etanol, se pudo demostrar que el extracto bruto liofilizado, en dosis de 400 mg/kg, redujo el área de lesión en un 90%, en dosis de 200 mg/kg, resultó la reducción en un 87%, y en dosis de 100 mg/kg, fue del 66%. Mientras tanto el fármaco control (lansoprazol) logró un 66% de reducción. De modo similar, el extracto liofilizado de la "resina" (residuo viscoso que durante la concentración de los extractos queda depositado en el fondo del recipiente), administrado en dosis de 400 mg/kg, redujo el área de lesión en un 82%, con 200 mg/kg, fue del 82%, y con 100 mg/kg, resultó en un 53%; en tanto el fármaco control (lansoprazol), produjo una reducción del 70% (Funabashi de Toledo Dias *et al.*, 2009).

De igual modo el extracto acuoso y micropulverizado de una asociación entre *B. genistelloides*, *Lavatera asurgentiflora* y *Psoralea glandulosa* y administrado a ratas albinas con úlceras gástrica inducidas por ligadura pilórica y administración previa de indometacina, determinó el efecto gastroprotector y antisecretorio de dicho preparado, en especial del extracto micropulverizado, sin provocar lesiones o efectos tóxicos en los animales (Arroyo Acevedo *et al.*, 2000). Por otra parte, una mezcla de diterpenos obtenida del extracto clorofórmico de las partes aéreas de *B. trimera*, demostró actividad antiespasmódica al bloquear la contracción inducida por Ca²⁺ en preparados de vena porta de rata despolarizada por cloruro de potasio. De dicha mezcla el constituyente más activo resultó ser un diterpeno de núcleo clerodano dilactónico (Torres *et al.*, 2000).

Actividad antioxidante: El extracto crudo de *B. genistelloides* demostró *in vitro* efectos protectores sobre el daño oxidativo ejercido por *cloruro de estaño* sobre cepas de *Escherichia coli* (Melo *et al.*, 2001). De igual modo los extractos acuosos de *B. trimera* y *B. articulata* demostraron efectos antioxidantes frente a los radicales DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidracilo) y *ascorbil* (Vieira *et al.*, 2003). Pádua *et al.* (2010) observaron que el extracto hidroalcohólico posee acti-

vidad antioxidante *in vitro* e *in vivo* en neutrófilos. También se ensayó la actividad antioxidante del extracto bruto liofilizado, del extracto liofilizado de la resina, del polvo de la droga y de las fracciones clorofórmica, etanólica y acetato de etilo; todas ellas lograron reducir la producción del radical DPPH (2,2'-difenil-1-picril-hidrazilo) de manera similar a la vitamina E (Funabashi de Toledo Dias *et al.*, 2009). Los flavonoídes de carqueja también han demostrado actividad antioxidante en ratas sometidas a intoxicación hepática con acetaminofen, a través de la inhibición de la expresión de la óxido nítrico sintasa y NADPH oxidasa (Cruz Pádua *et al.*)

Otras actividades de interés: Tanto el extracto etanólico como el etilacético de *B. trimera* demostraron una significativa actividad inhibidora de la enzima *tirosinasa*, la cual está vinculada a procesos de hiperpigmentación (Brändao *et al.*, 2002). Si bien la *carqueja* es utilizada como un tónico en algunas regiones del Brasil, no se pudo confirmar la actividad adaptógena del extracto hidroalcohólico en ratones (Mendes *et al.*, 2007). Cultivos de células de retina de ratas neonatas fueron tratados por el aceite de carqueja en las concentraciones 1:500 y 1:1000, por un período de incubación de 4, 24 y 48 horas. El estudio demostró que la carqueja posee acción inhibitoria en la diferenciación de células neuronales *in vitro* cuando son tratadas crónicamente. Se observó también una reducción en la sobrevida de células neuronales y diminución de la proliferación de células de la glía (Ramos Losqui *et al.*, 2009; Nogueira *et al.*, 2011).

Toxicología - Efectos adversos

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: De acuerdo con estudios de toxicología preclínica realizados con *B. trimera*, se llegó a la conclusión que la toma de infusiones de carqueja en dosis usuales y durante períodos no muy prolongados de tiempo, no evidencia efectos adversos ni tóxicos (Rodríguez *et al.*, 1994; Varaschin y Alessi, 2003).

En Brasil se llevó a cabo un estudio doble ciego para evaluación de toxicidad oral (aguda y crónica), a partir de infusiones de *B. trimera* (2 g de planta entera en 40 ml). Para el análisis de la fase aguda se realizaron extracciones de sangre al cabo de 24 horas de una única administración oral (1,5 ml/k) en los dos grupos (el grupo control solo recibió agua estéril). En cambio en los análisis de fase crónica, se administró la infusión de *carqueja* durante 30 días con una única extracción de sangre al finalizar la prueba. Los parámetros medidos fueron *glucemia*, *colesterolemia*, *uricemia* y *hepatograma*. Los resultados observados al finalizar las pruebas no arrojaron señales de toxicidad ni cambios en los perfiles hematológicos de los

animales estudiados (Pedrazzi *et al.*, 1997).

Un estudio posterior de toxicidad aguda realizado en ratas con el extracto acuoso de *B. articulata*, administrado en una dosis 100 veces superior a la habitual en humanos, determinó a los 15 días de finalizado el ensayo, la atoxicidad de la especie gracias a la supervivencia de todos los animales, sin cambios en el comportamiento y perfil neurológico, como tampoco en el peso corporal ni en el aspecto macroscópico de las vísceras (Gorzałczany *et al.*, 1999). Este estudio se contrapone de alguna manera con uno anterior en donde la administración de extractos acuosos de *B. trimera* en cobayos había arrojado cierta toxicidad e intolerancia a nivel digestivo (Machado y Da Silva, 1992). Otro informe demostró, luego de 15 días continuos de tratamiento con el extracto acuoso de *B. trimera*, inducción de genotoxicidad *in vivo* y toxicidad *in vitro* en células de riñón de ratas (Nogueira *et al.*, 2011). Incluso la planta entera de *B. crispa* administrada en cobayos en forma intraperitoneal había causado la muerte de los animales. No obstante, no se observaron efectos tóxicos ni adversos en humanos luego de varios días de tomar infusiones de *carqueja* (Rodríguez *et al.*, 1994).

Los test de toxicidad aguda medidos a través del bioensayo de *Artemia salina* y la inhibición del crecimiento de raíces de trigo fueron positivos para *B. trimera* (González *et al.*, 1993). Estudios de embriotoxicidad no revelaron anomalías en las crías, salvo un discreto descenso de peso en los primeros días de vida (Oliveira *et al.*, 1992). Sin embargo, estudios posteriores demostraron que el extracto hidroalcohólico administrado en ratas grávidas en dosis de 8.4 mg/kg presenta signos de toxicidad en células renales y hepáticas de la madre, pero que dichas alteraciones son reversibles si se discontiña el tratamiento (Grance *et al.*, 2008).

Un estudio de gentotoxicidad y mutagenicidad *in vivo* demostró que el extracto acuoso no posee efectos genotóxicos a nivel sangre e hígado, sino que por el contrario, el mismo protege al ADN de las células sanguíneas de la oxidación inducida por el *peróxido de hidrógeno* (*ex vivo*) gracias a los efectos antioxidantes del mismo. No obstante, el estudio también mostró que el tratamiento produce un incremento en la frecuencia de micronúcleos en la médula ósea de los animales, lo cual sugiere alguna actividad mutagénica a nivel cromosómico (Rodrigues *et al.*, 2009).

Por otra parte, la DL_{50} del *carquejol*, constituyente principal obtenido del aceite esencial de *B. trimera*, y administrado por vía oral en cobayos y durante un período de 24 horas, fue de 1,30 g/k, mientras que por vía intraperitoneal de 0,41 g/k (Caujolle *et al.*, 1959). En tanto, se menciona una actividad ulcerogénica con extractos de *B. trimera* tras la admi-

nistración intraperitoneal de 50 mg/k (33% de los animales testeados) y en dosis de 100 mg/k (100% de los animales) (Gené *et al.*, 1996).

La posibilidad de disminuir la presión arterial debe alertar a aquellos pacientes hipotensos que tomen *carqueja* (Gamberini y Lapa, 1994). En síntesis, si bien la *carqueja* se encuentra incorporada a la mayoría de las farmacopeas oficiales y en humanos no ha originado señales de toxicidad durante su uso histórico, se recomienda tomar precauciones en los casos señalados precedentemente y no realizar tomas prolongadas hasta tanto se logren profundizar los estudios de toxicidad.

Contraindicaciones

La eventualidad de una estimulación del músculo uterino por parte de extractos de *carqueja* hace que no deba recomendarse su uso durante el embarazo. El efecto abortivo del extracto acuoso fue observado tras la administración en animales durante 10-15 días consecutivos.

Precauciones

No se conocen a las dosis recomendadas.

Status legal

Tanto *B. crispa* como *B. articulata* se encuentran registradas por la Farmacopea Nacional Argentina (7^a Ed.) y autorizadas para consumo en humanos (Resol. ANMAT 2673/99). También figura en la última edición de la Farmacopea Brasileña. Por su parte *B. genistelloides*, *B. trinervis* y *B. punctulatum* se encuentran autorizadas por el Ministerio de Salud de Bolivia para uso en humanos (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 1%. Se administran 2-3 tazas diarias.

Decocción: 30 g/l. Se hace hervir hasta 30 minutos. Se administran 2-3 tazas diarias.

Uso externo: Se emplea la decocción (10 g/l) en aplicación externa.

Tintura: En base a 5-25 ml/día.

Extracto fluido: La dosis es de 1-5 ml.

Referencias

- Abad M, Bermejo P, González E, Iglesia I, et al. Antiviral activity of Bolivian plant extracts. *Gen Pharmacol.* 1999; 32: 499-503.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alonso Paz, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo (Uruguay): Fin de Siglo-Facultad de Química, 1992.
- Arroyo Acevedo J, Pérez González E, Rojas Armas J, Condori Rodríguez M, et al. Efecto gastroprotector de *Lavatera asurgentiflora*, *Psoralea glandulosa* y *Baccharis genistelloides* sobre úlcera gástrica en ratas. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú, 27-30 sept 2000; 161.
- Bandoni A (Ed.). Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. Buenos Aires: CYTED. Subprograma IV, 2003.
- Biondo T, Tanae M, Coletta E, Lima-Landman M, et al. Antisecretory actions of *Baccharis trimera* (Less.) DC aqueous extract and isolated compounds: analysis of underlying mechanisms. *J Ethnopharmacol.* 2011; 136: 368-73.
- Borella J, Fontoura A. Avaliação do perfil cromatográfico e do teor em flavonoides em amostras de *B. trimera* Less. *Rev Brasil Farmacogn.* 2003; 12: 63-67.
- Brandão M, Reis C, Bertolini V, Stehmann J, Kubo I. Tyrosinase inhibitors from Brazilian medicinal plants. Abstract B-191. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España, 8-12 sept 2002.
- Budel J, Duarte M, Santos C, Cunha L. Macro and microscopical identification of 4 species of *Baccharis* from trimera group. *Rev Bras Farmacogn.* 2003; 14 (supl) 42-43.
- Budel J, Duarte M, Santos C. Parâmetros para análise de carqueja. Comparação entre quatro espécies de *Baccharis* spp. (Asteraceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2004; 14: 41-48.
- Cajouille F, Meyner D. Effets Pharmacodynamiques du Carquejol. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, Paris* 1959.
- Cobos M, Rodríguez J, Oliva M, Demo M, et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Baccharis notosergila*. *Planta Med.* 2001; 67: 84-86.
- Cruz E, Raslan D, Souza Filho J, Santos J. Evaluation of ethanolic extract of *Baccharis genistelloides* against plagues of stored grains. II Congreso Internacional de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bien de la Humanidad. Mendoza, Argentina, nov 1997.
- Cruz Pádua B, Rossoni Júnior J, de Brito Magalhães C, Seiberf J, Araújo C, Bianco de Souza G et al. Baccharis Trime-rra Improves The Antioxidant Defense System And Inhibits Inos And NADPH Oxidase Expression In A Rat Model Of Inflammation. *Curr Pharm Biotechnol.* 2013 Dec 26.
- Dávila I, Loconi L, Rodríguez N. Efecto del *Geranium weberbaueri* y de *Baccharis genistelloides* sobre la glucemia en diabetes experimental inducida por aloxano en ratas albinas. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú, 27-30 sept 2000; 156.
- De Oliveira C, Comunello L, Maciel E, Giubel S, Bruno A, Chiela E, Lenz G, Gnoatto S, Buffon A, Gosmann G. The inhibitory effects of phenolic and terpenoid compounds from *Baccharis trimera* in SiHa cells: differences in their activity and mechanism of action. *Molecules.* 2013; 18(9):11022-32.
- De Oliveira R, Rehder V, Santos Oliveira A, Júnior Í, de Carvalho J, de Ruiz A, Jeraldo V de L, Linhares A, Allegretti S. Schistosoma mansoni: in vitro schistosomicidal activity of essential oil of *Baccharis trimera* (less) DC. *Exp Parasitol.* 2012; 132(2):135-43.
- De Oliveira S, Dal Pizzol F, Gosmann G, Guillaume D, et al. Antioxidant activity of *Baccharis articulata* extracts: isolation of a new compound with antioxidant activity. *Free Radic Res Comm.* 2003; 37: 555-559.
- De las Heras et al. Antiinflammatory and antioxidant activity of plants used in traditional medicine in Ecuador. *J Ethnopharmacol.* 1998; 61: 161-166.
- Debenedetti S, Spegazzini E, Áquila S, Rodríguez M, et al. Carqueja (*Baccharis trímera*): eficacia, seguridad y determinación de parámetros de calidad. *Rev Fitoterapia* 2006; 6 (S-1): 75.
- Desmarchelier C, Ciccia G. Antioxidantes de origen vegetal. *Ciencia Hoy* 1998; 44: 32-41.
- Di Stasi L, Costa M, Mendaçolli S, Kirizawa M, et al. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo. *J Ethnopharmacol.* 1988; 24: 205-211.
- Dos Santos Filho D, Sarti S, Vichnewski W. Molluscicidal activity on *Biomphalaria glabrata* of a diterpene lactona and a flavone isolated from *Baccharis trimera*. *Rev Facultad de Farmacia y Odontología Riberao Preto. Universidad de San Pablo, Brasil.* 1980; 17: 43-47.
- Feresin G, Tapia A, López S, Zacchino S. Actividad antimicrobiana de plantas usadas en medicina tradicional de San Juan, Argentina. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina, 8-11 abr 2001; 52.
- Fullas F, Hussain R, Chai H, Pezzutto J, et al. Cytotoxic constituents of *Baccharis gaudichaudiana*. *J Nat Prod.* 1994;

57: 1262-1265.

- Funabashi de Toledo Dias L, De Melo E, Santoro Hernandes L, Bacchi E. Atividades antiúlcera e antioxidante *Baccharis trimera* (Less) DC (Asteraceae). Brazilian J Pharmacogn 2009; 19(1B): 309-314.
- Gamberini M, Lapa A. Ações antiúlcera e antiácida do extracto aquoso e das frações da *B. trimera*. Anais XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. UFP, Curitiba, Paraná. 15-17 sept 1992.
- Gamberini M, Lapa A. Estudo da atividade hipotensora do extrato bruto aquoso e das frações semi-ourificadas da *Baccharis trimera*. Escola Paulista de Medicina. Dto. Farmacologia, Setor de Produtos Naturais. XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná, 15-17 sept 1994.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Bogotá (Colombia): CYTED. Cáceres A. (Ed.), 2000
- Gené R, Marín E, Adzet T. Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of three species of the genus Baccharis. Planta Med. 1992; 58: 555-561.
- Gené R, Cartana C, Adzet T, Martin E, et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*: identification of its active constituents. Planta Med. 1996; 62: 232-235.
- Giuliano D. Clasificación infragenérica de las especies argentinas de baccharis. Darwiniana 2001; 39: 131-154.
- González A, Ferreira F, Vázquez A, Moyna P, Alonso Paz E. Biological screening of Uruguayan medicinal plants. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 217-220.
- Gorzalczany S, Rojo A, Rondina R, Debenedetti S, Acevedo C. Estudio de Toxicidad Aguda por vía oral de Plantas Medicinales Argentinas. Acta Farm Bonaerense 1999; 18: 221-224.
- Grance S, Teixeira M, Leite R, Guimarães E, et al. *Baccharis trimera*: effect on hematological and biochemical parameters and hepatorenal evaluation in pregnant rats. J Ethnopharmacol. 2008; 117: 28-33.
- Herbotecnia. Cultivo de *Baccharis*. 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Jarvis B, Comezoglu S, Álvarez M. Oxidation reactions of baccharinoid B5. J Organic Chem. 1988; 53: 1918-1922.
- Jarvis B, Wang S, Cox C, Rao M. Brazilian Baccharis toxins: livestock poisoning and the isolation of macrocyclic trichothecene glucosides. Natural Toxins 1996; 4: 58-71.
- Lapa A, Souccara C, Godinho R. Quality control of phytomedicines: a desirable cooperation among Botanists, Agronomists, Chemists and Pharmacologists. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina, 8-11 abr 2001; 25.
- López A. Importance of the development of veterinary toxicology in Argentine. Biom Env Sci. 1989; 2: 7-16.
- Machado C, Da Silva M. Estudo da toxicidade de algumas espécies utilizadas em afeções gastrointestinais. Anais XII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná. 15-17 sept 1992; 64.
- Marcos Silva M, Honorio Franca A, Santos D. Avaliação do tratamento com extrato aquoso de *Baccharis trimera* sobre os níveis glicémicos e a atividade funcional de macrófagos de ratos diabéticos. II Simpósio de Plantas Medicinais e Aromáticas. Uberlandia, Brasil. Agosto 2006.
- Melo S, Soares S, Da Costa R, Da Silva C. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. Mutat Res. 2001; 496 (1-2): 33-38.
- Mendes F, Tabach R, Carlini E. Evaluation of *Baccharis trimera* and *Davilla rugosa* in tests for adaptogen activity. Phytother Res. 2007; 21: 517-22.
- Mongelli E, Rodriguez Talou J, Desmarchelier C, Coussio J, Ciccia G. Crown gall tumour inhibition and interaction with DNA of three Argentine medicinal plants. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996; 51.
- Mongelli E, Desmarchelier C, Rodríguez Talou J, Coussio J, Ciccia G. In vitro antioxidant and cytotoxic activity of extracts of *Baccharis coridifolia* DC. J Ethnopharmacol. 1997; 58: 157-163.
- Nakasugi T, Komai K. Antimutagens in the Brazilian folk medicine carqueja (*Baccharis trimera* Less.). J Agricult Food Chem. 1998; 46: 2560-2564.
- Nogueira N, Reis P, Laranja G, Pinto A, Aiub C, Felzenswalb I, Paes M, Bastos F, Bastos V, Sabino K, Coelho M. In vitro and in vivo toxicological evaluation of extract and fractions from *Baccharis trimera* with anti-inflammatory activity. J Ethnopharmacol. 2011; 138(2): 513-22.
- Oliva M, Will I, Ordoñez L, García Ovando H, Demo M. Estudio comparativo del efecto antimicrobiano de extractos crudos vegetales y quinolonas. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001; 88.
- Oliveira A, Endringer D, Amorim L, das Graças L, et al. Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. J Ethnopharmacol. 2005; 102: 465-9.
- Oliveira E, Silva C, Menezes G. Efeitos do tratamento crônico do extrato da *Baccharis trimera* na fertilidade e na capacidade reprodutora de ratas. XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba-PR, 1992; 056.

- Pádua Bda C, Silva L, Rossoni Júnior J, Humberto J, et al. Antioxidant properties of *Baccharis trimera* in the neutrophils of Fisher rats. *J Ethnopharmacol.* 2010; 129: 381-6.
- Palacios P, Gutkind G, Rondina R, De Torres R, Coussio J. Actividad antimicrobiana de *Baccharis crispa* y *Baccharis notosergila*. *Acta Farm Bonaerense* 1983; 2: 4-10.
- Palacios P, Filip R, Mosquera L, Rondina R, et al. II Simposio Argentino y Latinoamericano de Farmacobotánica. La Plata, Argentina, 1986.
- Paul E, Lunardelli A, Caberlon E, de Oliveira C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Baccharis trimera* aqueous extract on induced pleurisy in rats and lymphoproliferation in vitro. *Inflammation* 2009; 32: 419-25.
- Pedrazzi H et al. Evaluación de los efectos tóxicos de la administración oral de *Baccharis trimera* en ratas. *Fitoterapia*. Marzo 1997.
- Pocá A, Biasi L, Nakashima T. Variação da biomassa e dos principios ativos na carqueja (*Baccharis trimera*) por fonte e doses de adubos nitrogenados. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Itajaí, SC (Brasil). 15-18 set 2003. Abstract P-248.
- Ramos Losqui Y, Rozete F, Almeida M, Bittencourt A, Pereira S. Atividade de *Baccharis trimera* (Less.) DC, (Asteraceae) sobre cultura de células *in vitro*. *Brazilian J Pharmacognosy* 2009; 19(4): 931-936.
- Reis P, Lopes C da S, Passaes C, Sabino K de C, Coelho M. Efeito antiedemogênico de frações do extrato aquoso de *Baccharis trimera* Lers. (Carqueja). FeSBE 2003 - XVIII Reunión Anual de la Feder Soc Biol Experimental Brasil 2003.
- Robinson W, Cordeiro M, Abdel-Malek S, Jia Q. Dicaffeoylquinic acid inhibitors of human immunodeficiency virus integrase: inhibition of the core catalytic domain of human immunodeficiency virus integrase. *Molecular Pharmacol.* 1996; 50: 846-855.
- Rodriguez E et al. Toxicología preclínica de *Baccharis crispa* S. XIIIº Simposio de Plantas Medicinales del Brasil. Fortaleza, 20-23 sept 1994.
- Rodrigues C, Dias J, de Mello R, Richter M, et al. Genotoxic and antigenotoxic properties of *Baccharis trimera* in mice. *J Ethnopharmacol.* 2009; 125: 97-101.
- Sharapin N, Henriquez A, Zuanazzi J, Auler Menz L, et al. Monografia: *Baccharis trimera* (carqueja). Informe preliminar. Comisión de Monografías Farmacopeicas, Antigua, Guatemala: CYTED 2001.
- Simões C, Auler Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stehmann J. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul (Brasil): Editora da Universidade. Univ. Fed. Rio Grande do Sul, 1986.
- Soiche H, Leng Peschlow E. Characterization of flavonoids from *Baccharis trimera* and their anti-hepatotoxic properties. *Planta Med.* 1987; 53: 37-39.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular. Buenos Aires: Edit. Albatros, 1978; 36-37.
- Sosa M, Tonn C, Giordano O. Insect antifeedant activity of clerodane diterpenoids. *J Nat Prod.* 1994; 57: 1262-1265.
- Torres L, Gamberini M, Roque N, Lima Landman M, et al. Diterpene from *Baccharis trimera* relaxant effect on rat vascular smooth muscle. *Phytochemistry* 2000; 55: 517-519.
- Towers G, Wat Ch, Graham E, Bandoni R, et al. Ultraviolet mediated antibiotic of Compositae caused by polyacetylenic compounds. *J Nat Prod.* 1987; 40: 487-489.
- Varaschin M, Alessi A. Poisoning of mice by *Baccharis coridifolia*: an experimental model. *Vet Hum Toxicol.* 2003; 45: 42-44.
- Vieira T, Seifriz I, De Oliveira S, Schenkel E, Creczynski-Pasa T. Propriedades antioxidantes da carqueja. Ação contra a lipoperoxidação. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Itajaí, SC (Brasil). 15-18 set 2003. Abstract P-231.
- Waschman M, Coto E, Martino V. Search for antiviral activity in higher plant extracts. *Fitoterapia* 1988; 59: 422-424.
- Xavier A et al. Effect of an extract of *Baccharis genistelloides* on the glucose level of the blood. *C. R. Séances. Soc Biol Fil.* 1967; 161: 972- 974.
- Zanon S, Ceriatti F, Rovera M, Sabini L, Ramos B. Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Cordoba. *Rev Latinoam Microbiol.* 1999; 41: 59-62.

Cebil

Nombre Científico: *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Bren. var. *cebil* (Gris.)

Reis Altschul.

Familia: Leguminosae.

Nombres populares:

Español: *cebil*, *cebil colorado*, *cebil moro*, *curupay*, *yopo*, *vilca*, *cohoba*.

Portugués: *angico*, *angico-branco*, *cambuí-angico*, *goma-de-angico*, *angico-de-casca*.

Otros: *vilca*, *wilca*, *huilca* (*quechua*), *jatax*, *jataj* (*matacos*), *paricá*, *curupay*, *kurupay* (*tupí-guarani*).

Sinonimia: *Piptadenia macrocarpa* Benth.; *P. cebil* (Gris.) Gris.; *P. colubrina* (Vell.) Benth; *Acacia colubrina* Mart.; *A. cebil* Griseb.; *Mimosa colubrina* Vell.



Resumen

El cebil (*Anadenanthera colubrina* – Leguminosas) es un árbol que se distribuye principalmente en el norte de la Argentina y en el sureste del Brasil. La especie ha participado de rituales o ceremoniales indígenas en América desde hace varios siglos, debido a la actividad psicodélica de sus alcaloides (tryptamina y derivados), alterando los niveles sensoriales y los estados de conciencia de quienes la consumen. Esta quizás sea el área farmacológica más explorada en esta especie, lo cual argumentaría alguna aplicación futura en el abordaje de pacientes con adicciones a psicofármacos y drogas recreativas, tal como se viene investigando con principios activos alucinógenos del peyote o ayahuasca. Si bien de menor importancia, también vale la pena destacar la acción antiinflamatoria observada en los extractos de la corteza, y la capacidad de estimular la fagocitosis por parte de algunos de sus componentes químicos.

Summary

Cebil (*Anadenanthera colubrina* – Leguminosae) is a large tree that grows in certain areas of Northern Argentina and Southeastern Brazil. From an ethnobotanical point of view, the use of snuffs prepared from the seeds has been of extreme importance during indigenous ceremonies and rituals throughout the region in the past, mostly due to their high content of psychoactive principles (tryptamine and derivative alkaloids). This fact could be of great interest to the field of psychiatry, considering that better known psychedelic plants such as peyote and ayahuasca are already being used in the treatment of patients with addictions. Although of less importance, it is interesting to point out that some extracts and components of *A. colubrina* have also shown antiinflammatory activity, besides stimulating phagocytosis.

Descripción botánica

Árbol caducifolio de 5-15 metros de altura, copa abierta e irregular, tronco redondeado de 30-50 cm de diámetro revestido de una corteza rugosa, grisácea, con espinas. Hojas compuestas bipinadas, folíolos opuestos, de 4-6 mm de longitud. Flores blanquecinas, dispuestas en inflorescencias panículares con espigas globosas. Los frutos son legumbres achataadas, rígidas, glabras, brillantes, dehiscentes, de color marrón, de 10-20 cm de longitud, conteniendo 5-10 semillas lisas y oscuras. La fructificación ocurre en diciembre, pero sus largas vainas permanecen hasta que aparece la nueva floración (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

Distribución geográfica – Ecología

El género *Anadenanthera* (antiguamente *Piptadenia*) se extiende desde el Caribe hasta Sudamérica. El cebil crece hasta alturas comprendidas entre los 500 y 2.500 metros s.n.m., con temperaturas medias entre 13.5°C y 21.4°C y clima húmedo (con lluvias anuales de hasta 2.000 mm.). La planta se distribuye en las vertientes orientales de los Andes Centrales y Meridionales, Bolivia, Paraguay, Brasil (Marañón y Nordeste hasta Paraná, Minas Gerais y Goiás) y noroeste de Argentina (Jujuy, Salta, Tucumán, Catamarca y Santiago del Estero). Rizzini (1987) también menciona a la especie en la provincia de Misiones. En el sudeste de Brasil es más fre-

cuente *A. colubrina* var. *colubrina*, mientras que en el noroeste de Argentina llega *A. colubrina* var. *cebil*. (Pérez Gollán y Gordillo, 1993).

Agrotecnología del cultivo

La planta se multiplica por semillas. No se han desarrollado cultivos de esta especie, atento a las implicancias legales que reviste el cultivo de especies psicoactivas.

Parte utilizada

Principalmente la corteza.

Historia

Según Schultes y Hofmann (1993), los indígenas del noroeste de Argentina consumían esta especie desde épocas precolombinas. En el siglo XVI, Sotelo de Narváez describía la costumbre de los indios Comechingones de Córdoba de inhalar el polvo elaborado con semillas del *cebil* con fines alucinógenos (Pérez Gollán y Gordillo, 1993). A propósito de ello, Lucio V. Mansilla en su libro “Una Excursión a los Indios Ranqueles” mencionaba “... los chilenos les llevan a los ranqueles una planta que no he podido conocer, que he fumado, y me ha hecho el mismo efecto que el opio, es fuertísima...A la cuarta fumada, les viene (a los indios) una especie de convulsión nauseabunda, se les cae la pipa de la boca y quedan profundamente dormidos...”. El austriaco Martin Dobrizhoffer, en su primer tomo de la “Historia de Abiponibus” (1784), refiere lo siguiente: “... los indios salvajes (abipones) encendían las vainas o chauchas que brotan del árbol del *cebil*, cerraban estrechamente sus chozas y con boca, nariz y todo el cuerpo aspiraban su humo removiendo con fuelles, de modo que con él llegaban a emborracharse, enloquecerse y a veces, enfurecerse...”.

Es interesante destacar que en su obra *La Medicina en “el Paraguay Natural”* (1948), Sánchez Labrador hace el mismo comentario respecto a esta forma de uso, pero entre los indios Mbayas. Agrega, además: “la corteza de estos árboles es amarga al gusto, y adstringente: tienese por caliente, y seca en el segundo grado. Con ella se disponen baños, y vapores muy eficaces contra las enfermedades originadas de frío: contra las hinchazones de los pies, del vientre, y dolores de los miembros, y contra el mal Galico, con tal que no sea antiguo. ...cura la sarna, la tiña, los herpes, y otros males cutáneos semejantes”. Hieronymus (1882) hacía referencia al uso de las semillas como abortivo. Es interesante destacar que en uno de los cementerios de Atacama (Solcor III), alrededor del 20% de sus habitantes fueron enterrados junto al equipo de esnifar rapé de *cebil* (Rudgley, 1999).

Usos etnomedicinales

Además de su reputación como planta medicinal, el *cebil* es considerado como un alucinógeno o planta psicoactiva. De hecho, Schultes y Hofmann (1993) mencionan un reporte que indica este uso entre los Mashco del norte de nuestro país aún en la actualidad. La inhalación con fines alucinógenos se lleva a cabo por medio de una tableta de madera o piedra, un tubo de hueso o madera y el recipiente (calabazas, grandes caracoles o cubiletes de madera) destinado a guardar el polvo. Ocasionalmente agregan tabaco al polvo (Pérez Gollán y Gordillo, 1993).

Desde el punto de vista medicinal, en nuestro país la corteza se emplea debido a sus propiedades astringentes, depuradoras y hemostáticas (Toursarkissian, 1980). El decocto o jarabe elaborado con la corteza del tallo es empleado como antitusivo, expectorante y en casos de “coqueluche” (Agra, 1996). En Molinos (Salta) se emplea la semilla en infusión para tratar el “susto” y problemas cardíacos (Pochettino y Martínez, 1998). En Brasil, la corteza es considerada amarga, astringente, depurativa, y hemostática. También se utiliza en el tratamiento de la leucorrhea y gonorrhea, mientras que el exudado gomoso sería efectivo en el tratamiento de afecciones respiratorias (Mors *et al.*, 2000). En el estado de Mato Grosso, además, la corteza es considerada antiinflamatoria (Lima y Martins, 1996).

Otros usos

El árbol ofrece buena madera para la construcción civil, además de dar leña para carbón. Los taninos de su corteza se emplean en la industria de la curtiembre. La resina que brota tras la incisión de la corteza se emplea en la fabricación de goma de mascar. Algunos grupos indígenas del norte de Argentina y sur de Brasil emplean a esta especie como rapé. Para ello humedecen las semillas y las cubren con una pasta, que posteriormente se tuesta hasta secarla (Schultes y Hofmann, 1993).

Composición química

Corteza: compuestos fenólicos (*dalbergina*, *3,4,5-dimetoxidalbegrona*, *kulmanina*), taninos (Miyauchi *et al.*, 1976).

Corteza del tallo: 5-metoxi-N-metiltriptamina (Iacobucci y Rúveda, 1964).

Partes aéreas: *anadantoflavona*, *alnusenol*, *lupenona*, *lupeol*, ácido betulínico, α -amirina, β -amirina, β -sitosterol, *estigmasterol*, *apigenina*, ácido hidroxibenzoico y ácido cinámico (Gutiérrez Lugo *et al.*, 2004).

Semillas y vainas: alcaloides oxiindólicos: *N,N-dimetiltriptamina* y su 5-hidroxiderivado: *bufotenina* (2,1%). También se aisló el ácido hidroxipipecólico (Pachter *et al.*, 1959; Quiroga *et al.*, 2004).

Goma: Se identificaron *mono* y *oligosacáridos* conformando un complejo heteropolisacárido acídico contenido principalmente *galactosa* y *arabinosa* (Delgobo *et al.*, 1999; Moretão *et al.*, 2004).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien la principal acción del cebil se encuentra relacionada con su efecto alucinógeno, también se realizaron algunas investigaciones en el campo inmunológico y enzimático.

Acción sobre el S.N.C.: En forma de rapé, las semillas generan efectos alucinógenos caracterizados por alteraciones visuales con sensación de cuerpos agrandados (*macropsia*), incoordinación muscular, temblores o ligeras convulsiones, sueño inquieto. Ello debido a la actividad de sus alcaloides: *N,N,-dimetiltriptamina* y su 5-hidroxiderivado *bufotenina* (Ott, 2001; Schultes y Hofmann, 1993).

Acción antiinflamatoria: De un total de 10 especies utilizadas como antiinflamatorias en Brasil y estudiadas en un modelo *in vivo*, el extracto metanolíco de la corteza de *A. colubrina* resultó ser el más activo. El extracto en cuestión, suministrado a ratas por vía oral en dosis de 1 y 2 g/kg, fue probado en el test de edema plantar inducido por *caragenina* al 1% o *dextrano* al 1,5% (0,1 ml sub-plantar). En el primer caso, sólo se observó actividad antiinflamatoria a una concentración de 2 g/kg. En el segundo caso, en cambio, el extracto mostró actividad en ambas dosis, con una inhibición del orden del 94% (Lima y Martins, 1996).

Un estudio reciente evidenció efectos analgésicos y antiinflamatorios del extracto acuoso de la corteza. Dicho extracto redujo las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético en ratones ($P<0.001$) tras el suministro oral (100, 200, y 400mg/kg), aunque no logró incrementar el periodo de latencia en la prueba del plato caliente. El extracto, además, redujo de modo significativo el edema inducido por *caragenina* y la actividad de la mieloperoxidasa (en dosis de 200 y 400mg/kg, $P<0.01$). Por otra parte, inhibió la peritonitis inducida por carregenia de manera significativa ($P<0.05$) en dosis de 100, 200 y 400mg/kg. En dosis de 200 mg/kg, el extracto acuoso redujo el infiltrado leucocitario sinovial en el modelo de sinovitis inducido por carregnina en ratas ($P<0.01$). (Santos *et al.*, 2013).

Sistema inmunológico: El *heteropolisacárido acídico* extraído de la goma estimula la fagocitosis *in vitro* e *in vivo* de los macrófagos peritoneales de ratones,

además de inducir la producción de aniones superóxido. Los macrófagos tratados *in vitro* durante 18 horas con dicho compuesto (100 mg/k) mostraron citotoxicidad sobre células de Sarcoma 180 (tumor ascítico o sólido), con una tasa inhibitoria del crecimiento del 63% y 38%, respectivamente (Moretão *et al.*, 2003; 2004).

Enzimología: El flavonoide *anadantoflavona* inhibió la acción *in vitro* de la enzima 12-lipooxygenasa plaquetaria y 15-lipooxygenasa reticulocitaria, con una $IC_{50} = 13 +/- \mu M$ y $17 +/- \mu M$, respectivamente. En tanto, la *apigenina* inhibió en forma selectiva la actividad de la 15-lipooxygenasa ($IC_{50} = 4 +/- 1 \mu M$), mientras que la *lupenona*, el *lupeol* y la α -*amirina* resultaron activas frente a la enzima 15-lipooxygenasa, con una $IC_{50} = 22 +/- 3 \mu M$; $35 +/- 9 \mu M$ y $15 +/- 3 \mu M$, respectivamente (Gutiérrez Lugo *et al.*, 2004).

Otras actividades de interés: El extracto hidroalcohólico del fruto exhibió *in vitro*, propiedades antioxidantes (protección de daños en el ADN) frente a radicales hidroxilo, merced a su alto contenido en compuestos fenólicos (Da Silva *et al.*, 2011). Extractos de la corteza demostraron *in vitro* un efecto inhibitorio sobre los mecanismos de adhesividad de *Pseudomonas aeruginosa* (Trentin *et al.*, 2013). A nivel dermatológico, el extracto hidroalcohólico (5%) en forma tópica, demostró acelerar la cicatrización de heridas por incisión experimental en ratas (Pessoa *et al.*, 2012).

Toxicología - Efectos Adversos

En aplicación externa, la corteza no ha reportado problemas de toxicidad. A nivel del S.N.C los efectos alterativos de los niveles de conciencia y sensoperceptivos constituyen la actividad farmacológica y toxicológica a la misma vez (Agra, 1996).

Contraindicaciones

La presencia de alcaloides en las semillas y partes aéreas contraindica todo tipo de empleo oral que no esté controlado por un médico psiquiatra.

Formas Galénicas y Dosis Sugeridas

No se han desarrollado dadas las características alucinógenas que puede revestir esta especie. El rapé se obtiene de las semillas, las cuales se humedecen y se cubren con una pasta que se tuesta para así secarla. Luego se muele a efectos de obtener un polvo gris-verdoso, el que se mezcla con cenizas de una planta alcalina o con arcilla de conchas de caracol (Schultes y Hofmann, 1993).

Referencias

- Agra M. Plantas da Medicina Popular dos Cariris Velhos. Paraiba (Brasil): PNE. João Pessoa, 1996.
- Da Silva L, da Silva C Jr, de Souza R, José Macedo A, da Silva M, dos Santos Correia M. Comparative analysis of the antioxidant and DNA protection capacities of *Anadenanthera colubrina*, *Libidibia ferrea* and *Pityrocarpa moniliformis* fruits. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2222-8.
- Delgobo C, Gorin P, Tischer C, Iacomini M. The free reducing oligosaccharides of angico branco (*Anadenanthera colubrina*) gum exudate: an aid for structural assignments in the heteropolysaccharide. *Carbohydr Res*. 1999; 320: 167-175.
- Dobrizhoffer M. Historia de Abiponibus. Viena, 1784. Resistencia: Facultad de Humanidades. Universidad Nacional del Nordeste. Vol 1 1967; 448-486.
- Gutiérrez Lugo M, Deschamps J, Holman T, Suárez E, Timmermann B. Lipoxygenase inhibition by anadenanthoflavone, a new flavonoid from the aerial parts of *Anadenanthera colubrina*. *Planta Med*. 2004; 70: 263-265.
- Hieronymus J. Planta Diaforicae Flora Argentinae. 1882. *Bol Acad Nac Cs*; 4: 200-598.
- Iacobucci G, Rúveda E. Bases derived from tryptamine in Argentine Piptadenia species. *Phytochemistry* 1964; 3: 465-467.
- Lima J, Martins D. Screening farmacológico de plantas medicinais utilizadas popularmente como antiinflamatórias. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 17-20 sept 1996. Resumen F-035.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudo da Flora, 2002.
- Miyauchi Y, Yoshimoto T, Minami K. Extractives of hardwood. IX. Extractives from the heartwood of *Piptadenia sp*. *Mokusai Gakkaishi*. 1976; 22: 47-50.
- Moretão M, Buchi D, Gorin P, Iacomini M, Oliveira M. Effect of an acidic heteropolysaccharide (ARAGAL) from the gum of *Anadenanthera colubrina* (angico branco) on peritoneal macrophage functions. *Immunol Lett*. 2003; 89: 175-185.
- Moretão M, Zampronio A, Gorin P, Iacomini M, Oliveira M. Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages activated by an acidic heteropolysaccharide (ARAGAL) from the gum of *Anadenanthera colubrina*. *Immunol Lett*. 2004; 93: 189-197.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Ott J. Pharmanopo-psychonautics: human intranasal, sublingual, intrarectal, pulmonary and orla pharmacology of bufotenine. *J Psychoactive Drugs* 2001; 33: 273-281.
- Pachter L, Zacharias D, Ribeiro O. Indole alkaloids of *Acer saccharum*, *Dictyoloma incanescens*, *Piptadenia colubrina* and *Mimosa hostilis*. *J Org Chem*. 1959; 24: 1285.
- Pérez Gollán, Gordillo I. Religión y alucinógenos en el antiguo noroeste argentino. *Ciencia Hoy*. 1993; 4: 50-60.
- Pessoa W, Estevão L, Simões R, Barros M, Mendonça F de S, Baratella-Evêncio L, Evêncio-Neto J. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. cebil) in cutaneous wound healing in rats. *Acta Cir Bras*. 2012;27(10):655-70.
- Pochettino M, Martínez M. Estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos (Salta). En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas etnomedicinales del noroeste argentino. Actas del IV Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines "Ciudad de Oviedo". 5-7 nov 2004. Oviedo, España. Abstract P-137.
- Rizzini C, Mors W. Botânica Econômica Brasileira. São Paulo: EPU/EDUSP, 1976.
- Rudgley R. Enciclopedia de las Sustancias Psicoactivas. Buenos Aires: Paidós Divulgación, 1999.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Santos J, Marinho R, Ekundi-Valentim E, Rodrigues L, Yamamoto M, Teixeira S, Muscara M, Costa S, Thomazzi S. Beneficial effects of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan extract on the inflammatory and nociceptive responses in rodent models. *J Ethnopharmacol*. 2013; 148(1):218-22.
- Schultes R, Hofmann A. Plantas de los Dioses. Distrito Federal (México): Fondo de Cultura Económica, 1993.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Trentin D, Silva D, Amaral M, Zimmer K, Silva M, Lopes N, Giordani R, Macedo A. Tannins possessing bacteriostatic effect impair *Pseudomonas aeruginosa* adhesion and biofilm formation. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66257.

Cedro misionero

Nombre Científico: *Cedrela fissilis* Vell.

Familia: Meliaceae.

Nombres populares:

Español: *cedro blanco*, *cedro fofo*, *cedro paraguayo*, *cedro rosado* (Argentina), *cedro colorado*, *cedro pinta* (Paraguay).

Portugués: *acajú-catinga*, *acaiacá*, *cedro amarelo*, *cedro batata*, *cedro de carzea*, *cedro*, *cedro rosado*.

Inglés: *cedar*.

Guaraní: *igarí*, *yaporá-izí*.

Sinonimia: *Cedrela alliacea* Ducke; *C. balansae* C. DC.; *C. barbata* C. DC.; *C. brasiliensis* A. Juss.; *C. brunelliodes* Rugby; *C. caldasana* C. DC.; *C. elliptica* Rizzi & Heringer; *C. hirsuta* C. DC.; *C. huberi* Ducke; *C. longiflora* C. DC.; *C. macrocarpa* Ducke; *C. pachyrhachis* C. DC.; *C. pilgeri* C. DC.; *C. regnellii* C. DC.; *C. tubiflora* Bertoni.



Resumen

Cedrela fissilis Vell. (Meliaceae) es un árbol de gran porte que crece desde México hasta el noreste de nuestro país. La corteza se emplea como febrífera, emética, astringente, y en el tratamiento de dolencias hepáticas, mientras que la infusión de las hojas es usada en el abordaje de enfermedades de vías urinarias. Los estudios realizados con los extractos acuosos de las hojas en el terreno inmunológico e infectológico han resultado de interés, destacando entre sus componentes el triterpeno meliacina (también presente *Melia azedarach* - Meliaceae), que demostró propiedades antivirales, en especial frente a *Herpes virus simplex* tipo I y II.

Summary

Cedrela fissilis Vell. (Meliaceae) is a large tree that can be found throughout the neotropics, from Mexico to Northeastern Argentina. The bark is widely used as a febrifuge, emetic, astringent, and hepatic agent, while the leaves' infusion is effective in the treatment of urinary ailments. Some pharmacological studies have shown interesting activity for the aqueous extract of the leaves, mostly in the microbiological and immunological fields. Meliacine, a triterpene also present in the neem tree (*Melia azedarach* - Meliaceae), has shown antiviral activity against *Herpes virus simplex* types I and II.

Descripción botánica

Árbol de alrededor de 30 metros de altura, y 1,30 metros de diámetro. Presenta copa frondosa, corteza rugosa, hojas alternas y paripinnadas, de aroma algo desagradable, caducas, de unos 25-55 cm. de longitud, oblongo – lanceoladas, de margen entero y ápice acuminado o agudo, compuestas por 12 a 15 pares de foliolos opuestos o subopuestos (más raramente de 8 a 21); de 3 a 10 cm de largo por 1.5 a 4 cm de ancho, asimétricos. La base de las hojas es ligeramente redondeada de un lado y más atenuada del otro; cara inferiorpilosa, especialmente sobre las nervaduras; la nervadura central se encuentra algo desplazada del centro (Erize, 2002).

Las flores son blancas, hermafroditas, pequeñas, cor-

tadamente pediceladas, de unos 7 mm. de largo, agrupadas en panículas de 25 a 30 cm de largo, más breves que las hojas. Florece desde septiembre a diciembre, en general con mayor intensidad en octubre. El fruto es una cápsula piriforme o elipsoidal, dehiscente, de unos 5 cm. de largo por 2,5 cm. de ancho, de color castaño-grisáceo, compuesto por cinco valvas gruesas, de 6 a 7 cm de largo por 2.5 a 3.5 cm de ancho y contiene unas 50 a 75 semillas aladas, de color castaño-oscuro. Los frutos maduran en invierno, cuando la planta no posee follaje (Erize, 2002).

Distribución geográfica - Ecología

Cerca de 8 especies confinadas a los trópicos del Nuevo Mundo, desde México y Costa Rica hasta el

noroeste de Argentina y en el Caribe; las especies de *Cedrela* del Viejo Mundo han sido transferidas al género *Toona* (Endl.) Roem. Prosperan desde el nivel del mar hasta los 3000 m. Algunas especies están confinadas a bosques nublados o montanos y también a la vegetación del subpáramo; otras crecen en bosques deciduos secos o húmedos de baja altitud, prefiriendo suelos bien drenados y aparentemente evitando áreas inundables o de mal drenaje. Por lo general florecen en diciembre-marzo-julio, las cápsulas maduran durante el año siguiente (Desmarchelier, 2004).

En Argentina, *C. fissilis* es un componente importante de la Selva Paranaense Misionera, parte remanente de la gran Mata Atlántica que desde el Océano Atlántico se adentra en el continente hasta la provincia de Misiones y el este de Paraguay (Clayton Ferreira, 1992). En Brasil ocupa un área extensa que va desde la selva amazónica hasta el estado de Espíritu Santo. Este árbol crece hasta los 800 metros s.n.m, ya sea en bosques primarios o en terrenos abiertos, prefiriendo suelos húmedos y parcialmente soleados (Ricker y Daly, 1998; Desmarchelier y Witting Schaus, 2000).

Agrotecnología del cultivo

El cultivo de este árbol presenta serios problemas fitosanitarios, por lo que se han realizado experiencias destinadas a la inducción de mutaciones y a la propagación agámica del material trasformado (Argüelles y Fernández, 2001). Para la producción de mudas por semillas, los frutos deben ser recolectados maduros directamente del árbol y llevados hacia ambientes secos y ventilados para iniciar la deshiscencia. Para ello se recomienda agitar los frutos, de manera que se desprenda la totalidad de las semillas. Las estacas de *C. fissilis* enraízan con relativa facilidad, respondiendo satisfactoriamente al trasplante con muda de raíz nueva (Risch Neto, 2004).

Usos etnomedicinales

La infusión de la corteza se emplea como febrífuga, emética y astringente. También se emplea en casos de hepatitis y demás dolencias hepáticas. La infusión de las hojas es usada en el abordaje de enfermedades de vías urinarias (Soukup, 1986). En Misiones la infusión de corteza y leño se emplea como astringente suave y para combatir la “fiebre de la cabeza” de los niños, un proceso similar a una conjuntivitis (Amat y Yajía, 1998).

Otros usos

Su madera es de agradable fragancia y de fácil manipulación. Se trabaja muy bien en todas las operaciones de maquinado. Toma perfectamente clavos,

tornillos y colas. Admite sin dificultad las pinturas y barnices, con complicaciones en las caras expuestas al sol. Entre sus usos destacan la fabricación de muros macizos interiores; hojas de puertas y ventanas exteriores e interiores; persianas; cortinas; cielorrasos; estantes; repisas y placares (Erize, 2002).

La madera se considera de menor calidad que del cedro común (*C. odorata* L.). Sin embargo, parece ser menos susceptible a los ataques de larvas de *Hypsipyla* spp. (Ricker y Daly, 1998). Es una especie a tener en cuenta como ornamental, cultivándose a tal fin con buenos resultados hasta el nordeste de la provincia de Buenos Aires.

Historia

El nombre genérico *Cedrela* es un diminutivo de *Cedrus*. El hecho que le denominen cedro se debe a la fragancia de la madera, parecida al de los auténticos cedros. Constituye una de las “maderas de ley”, denominación que comparte en la Argentina con el *incienso*, el *lapacho* y el *petiribí*. Tal designación surgió durante el imperio de Don Pedro II (1825-1891) en Brasil, cuando se prohibió por la ley la explotación de dichas especies forestales.

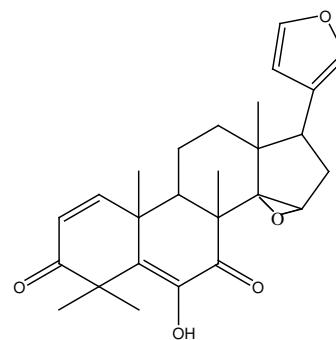
Composición química

Corteza: aceite esencial, triterpenos (*meliacina* y *mexicanólido*), gomas (Albornoz, 1993).

Semillas: glúcidos, ausencia de proteínas. En extractos metanólicos de las semillas se detectó la presencia de *ácidos fenólicos*. En la fracción clorofórmica alcalina se identificaron compuestos heterocíclicos de *nitrógeno* y/o *aminas cuaternarias* (Argüelles y Fernández, 2001).

Raíz: *ácido oleánico*, *ácido oleanónico*, *mexicanolídeos*, *limonoides* entre los cuales destaca el *3β-acetoxytarapina* (Leite et al., 2005), *7-deacetil-genudina*, *fotogedunina*.

Hojas: *7-deacetil-genudina*, *fotogedunina*, *limonoides* (Ambrosin et al., 2006).



meliacina

Leite *et al.* (2008) reportaron la presencia de 25 compuestos conocidos en la especie, incluyendo seis limonoides, 12 triterpenos, un sesquiterpeno, cinco esteroides, y un flavonoide.

Farmacodinamia - Actividades farmacológicas

Sobresalen en esta especie los estudios relacionados con actividad antiviral e inmunomoduladora, los cuales estarían vinculados entre sí. A continuación se detallan con mayor profundidad:

Actividad antiviral: La fracción polisacárida ácida obtenida del extracto crudo de las hojas de *C. tubiflora* inhibió en forma dosis-dependiente la replicación *in vitro* del Herpes simplex virus tipo 2 (HSV-II) y del virus de la estomatitis vesicular (VSV), aunque no afectó la replicación del poliovirus. En la máxima concentración testeada (1.3 mg/ml) no se observó efecto viruscida. La IC₅₀ fue estimada en 0.13 mg/ml para el HSV-II y en 0.17 mg/ml para el VSV (Craig *et al.*, 2001).

Con respecto a los mecanismos de acción antiviral, se llevaron a cabo algunos estudios sobre la meliacina, uno de los componentes principales de *C. fissilis*. Por ejemplo, en *melicina* obtenida de *Melia azedarach* (Meliaceae), se observó una inhibición de los polipéptidos virales β-γ, los cuales participan en la síntesis de genomas progenie y en el ensamble de las nucleocápsides virales. Estudios de microscopía electrónica muestran una acumulación de nucleocápsides virales carentes de envoltura en el citoplasma celular, hallándose una mínima cantidad de partículas completas incluidas dentro de vesículas citoplasmáticas (Villamil *et al.*, 1995).

La queratitis herpética es una infección ocular producida por el Herpes simplex virus tipo-1 el cual, según su intensidad de la lesión, puede generar ceguera en seres humanos. Al respecto, la *meliacina* administrada tópicamente 3 veces al día durante 4 días consecutivos, inhibió la replicación viral sobre córneas infectadas de ratones y reducir los correspondientes daños histológicos, sin generar señales de toxicidad (Alché *et al.*, 2000).

Actividad inmunomoduladora: El extracto acuoso de hojas de *C. tubiflora* demostró una disminución de la actividad fagocítica de monocitos y leucocitos polimorfonucleares. Por otra parte, dicho extracto inhibió la proliferación de *concanavalina A*, además de disminuir la capacidad hemolítica del complemento humano (Benencia *et al.*, 1995). La fracción polisacárida neutra obtenida del extracto acuoso de hojas de *C. tubiflora* demostró efecto anticomplementario, lo cual también se relaciona con los pro-

cesos inflamatorios (Benencia *et al.*, 1999).

Con el objeto de continuar con los estudios en el campo de la inmunología, se investigó el extracto acuoso de hojas sobre algunos parámetros funcionales del sistema inmunológico del ratón. Al respecto, se observó una inhibición significativa de la actividad hemolítica del complemento murino, tanto sobre la vía clásica como en la alterna, siendo el efecto más pronunciado sobre la primera. Por otro lado se comprobó que dicho extracto no es tóxico para los macrófagos peritoneales murinos. La incubación de estas células con los mismos produce una inhibición significativa de la opsonoeritrofagocitosis, siendo la concentración que reduce al 50% el número de células fagocíticas de 0,70 mg de extracto seco/ml (Coulombie, 2003).

Es interesante destacar que el estado antifagocítico es reversible, requiriéndose aproximadamente 72 hs para una reversión total, lo cual es indicativo que el extracto provoca una alteración temporal y de carácter reversible del metabolismo celular normal de los macrófagos. Se observó además que el efecto antifagocítico no es inmediato ya que se necesitan 9 hs para que se manifieste, lo cual hace improbable que el mecanismo de acción se relacione con un eventual bloqueo de receptores. Resultados similares se obtuvieron realizando estos mismos ensayos sobre polimorfonucleares murinos, salvo que los tiempos de inducción del estado antifagocítico fue en este caso de 2 hs. Finalmente, se observó que el extracto inhibe el estallido respiratorio sobre estos dos tipos de células fagocíticas, aunque no tuvo efecto sobre los polimorfonucleares en las condiciones ensayadas (Coulombie, 2003).

Actividad antifúngica - antibacteriana: En un experimento de germinación de semillas de *C. fissilis* sobre un medio sintético compuesto por sales minerales (a mitad de concentración) y solidificado con agar, se observó que desde el cotiledón se exudan sustancias hacia el medio de cultivo que inhiben el crecimiento de hongos contaminantes, los cuales son frecuentes en cultivos *in vitro* de explantos vegetales. En efecto, se comprobó que dichas sustancias son capaces de inhibir el crecimiento de hifas de *Fusarium spp*, *Phytophthora spp*, *Penicillium spp*, *Rhizopus spp*, *Mucor spp*, así como levaduras. Complementariamente se observó inhibición del crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus piogenes* (Argüelles y Fernández, 2001).

Otras acciones de interés: Arvigo y Balick (1993) mencionan actividad hipotensiva y vasodilatadora en los extractos. Leite *et al.* (2008) estudiaron la actividad tripanocida de 15 extractos crudos y 14

compuestos aislados (limonoides y triterpenos), para evaluar nuevas drogas para combatir la enfermedad de Chagas. De todos ellos, el compuesto *odoratol* resultó ser el más promisorio. Diferentes componentes de la raíz, en especial *limonoides*, demostraron propiedades insecticidas frente a la hormiga *Atta sexdens rubropilosa* (Leite et al., 2005).

Efectos adversos – Toxicidad

No se han documentado efectos adversos con las tomas de infusiones de corteza u hojas. La *meliaci-na* por vía tópica corneal en ratas no ha demostrado toxicidad (Alché et al., 2000).

Referencias

- Albornoz A (1993) *Medicina Tradicional Herbaria*. Guía de Fitoterapia. Instituto Farmacoterápico Latino. Caracas, Venezuela.
- Ambrozin A, Leite A, Bueno F, Vieira P. et al (2006) Limonoids from Andiroba Oil and *Cedrela fissilis* and their Insecticidal Activity. *J. Braz. Chem. Soc.* 17 (3): 542-7.
- Argüelles T, Fernández G. (2000) Potencial citostático de un exudado de semillas de *Cedrela fissilis* en germinación. *Dominguezia* Febrero de 2000.
- Arvigo R, Balick M (1993) *Rainforest Remedies. One Hundred Healing Herbs of Belize*. Lotus Press, WI, USA,
- Alché L, Berra A, Veloso M, Coto C (2000) Treatment with meliacine, a plant derived antiviral, prevents the development of herpetic stromal keratitis in mice. *J. Med. Virol.* 61: 474-480.
- Amat A, Yajía M (1998) *Plantas Vasculares Utilizadas en la Fitoterapia Popular de la Provincia de Misiones (Argentina). Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-1998*. Ed. Científicas Americanas. Buenos Aires, Argentina.
- Argüelles T, Fernández G (2001) Potencial citostático de un exudado de semillas de *Cedrela fissilis* Vell. en germinación. *Dominguezia* 17: 5-11.
- Benencia F, Courreges M, Nores M, Coulombie F (1995) Immunomodulatory activities of *Cedrela tubiflora* leaf aqueous extracts. *J. Ethnopharmacol.* 49: 133-139.
- Benencia F, Rodríguez M, Matulewicz M, Coulombie F (1999) Neutral polysaccharide from *Cedrela tubiflora* with anticomplementary activity. *Phytochemistry* 50: 57-62.
- Clayton Ferreira L. (Ed.) (1992) Consorcio Mata Atlántica. Univ. Estadual de Campinas. Reserva da Biófera da Mata Atlântica. 1: 101.
- Coulombie F (2003) Acción de los extractos de hojas de *Trichilia glabra* y *Cedrela tubiflora* sobre el sistema inmune del ratónDepartamento de Química Biológica. EX063. Secretaría de Ciencia y Tecnología. CONICET. Univ. de Buenos Aires.
- Craig M, Benencia F, Coulombié F (2001) Antiviral activity of an acidic polysaccharides fraction extracted from *Cedrela tubiflora* leaves. *Fitoterapia* 72: 113-119.
- Desmarchelier C (2004) *NeoTropico.net: Base de Datos de Plantas Medicinales del Perú*.
- Desmarchelier C, Witting Schaus F (2000) *Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana: Ecología, Etnomedicina y Bioactividad*. Ediciones PROTERRA. Lima, Perú.
- Erize F (2002) *El Nuevo Libro del Árbol*. Tomo I. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina.
- Leite A, Bueno F, Oliveira C, Fernandes J, Vieira P, Fernandes da Silva M, Bueno O, Pagnocca F, Hebling M, Bacci Jr M (2005) Limonoids from *Cipadessa fruticosa* and *Cedrela fissilis* and their insecticidal activity. *J. Braz. Chem. Soc* 16 (6B): 1391-5
- Leite A, Ambrozin A, Fernandes J, Vieira P, da Silva M, de Albuquerque S (2008) Trypanocidal activity of limonoids and triterpenes from *Cedrela fissilis*. *Planta Med.* 74: 1795-9
- Parker J (1982) *Mil Plantas Medicinales de la República Argentina y América del Sur*. Edit. Caymi. Buenos Aires.
- Ricker M, Daly D (1998) *Botánica Económica de los Bosques Tropicales*. Edit. Diana. México.
- Risch Neto O (2004) Cedro (*Cedrela fissilis* Vell.). Home Page do Laboratório de Paisagismo. Departamento de Ciências Forestais –DECIF. Universidade Federal do Paraná – UFPR.
- Soukup J. (1986) *Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana*. Colegio Salesiano. Lima, Perú.
- Villamil S, Alché L, Coto C (1995) Inhibition of herpes simplex virus type-1 multiplication by meliacine, a peptide of plant origin. *Antivir. Chem. Chemother.* 6: 239-244.

Contraindicaciones

En vistas de la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de la misma en dichas circunstancias.

Formas Galénicas

Infusión: Al 2%, a partir de la corteza (Parker, 1982)

Cedrón

Nombre Científico: *Aloysia triphylla* (L' Her.) Britton.

Familia: Verbenaceae.

Nombres populares:

Español: *herba luisa, cedrón, yerba luisa, maría luisa, verbena olorosa, montecedrón.*

Portugués: *erva cidreira, cidró, cidrâo, salvia limao, cidrinha.*

Inglés: *lemon verbena.*

Otros: *verveine odorante, citronnelle* (Francés), *cedrina* (Italiano), *poleo-í* (Guaraní).

Sinonimia: *Aloysia citriodora* Cav.; *Lippia citriodora* Ort.; *Verbena citriodora* Cav.; *Verbena triphylla* L' Her.



Resumen

La hierba luisa (*Aloysia triphylla* – Verbenaceae) es originaria de Sudamérica, probablemente de Argentina (provincias del noroeste principalmente), Perú, Chile y posteriormente introducida en Centroamérica, sur de Europa y norte de África. Si bien esta especie posee diversos usos medicinales, los estudios farmacológicos se concentran en su mayoría en el aceite esencial, habiéndose reportado actividad antiespasmódica, eupéptica, carminativa, antimicrobiana, analgésica local y ligeramente sedante.

Summary

Lemon verbena (*Aloysia triphylla* – Verbenaceae) is a medicinal herb native to South America, probably from Northeastern Argentina, Chile, and Peru; although at present it can also be found in Central America, Europe and Northern Africa. Although *A. triphylla* is used for several medicinal purposes, pharmacological studies have focused mainly on the antispasmodic, euprotective, carminative, antimicrobial analgesic, and sedative actions of the essential oil.

Descripción botánica

Arbusto aromático, caracterizado por presentar una altura de 1,5 - 2,5 metros; ramificaciones estriadas con tallos angulosos; hojas de 5-7,5 cm de largo por 0,5-2 cm de ancho, verticiladas, lanceoladas y con glándulas oleíferas en el envés, ásperas al tacto y agrupadas de a tres en los tallos; pequeñas flores blanquecinas, de 6 mm de largo dispuestas en espigas axilares o panículas terminales que hacen su aparición durante el verano y otoño. El fruto es un esquizocarpo con cáliz persistente.

Distribución geográfica - Ecología

La hierba luisa es originaria de Sudamérica: Argentina (provincias del noroeste principalmente), Uruguay (es cultivada), Perú, Chile y posteriormente introducida en Centroamérica, sur de Europa y norte de África. Crece silvestre en suelos ligeros y bien drenados, siendo semirresistente a las heladas. Actualmente

Marruecos es el principal país productor, aunque se cultiva mucho también en el sur de Francia, Israel, Estados Unidos, Chile, Guatemala (Altiplano Central) y Brasil, para la producción de esencia.

Agrotecnología del cultivo

Las especificaciones para el cultivo se encuentran descriptas en Agrotecnia.com (Herbotecnia, 2005), y la información se transcribe a continuación:

Suelo y clima: Prospera bien en buenos suelos, de consistencia media, sueltos, permeables, profundos, pH entre 6,5 y 7,2, más bien frescos pero no húmedos, pues el exceso de agua favorece la podredumbre de raíces. La exposición al norte es más conveniente. El clima ideal es templado-cálido a templado. Con frío riguroso suele perder las hojas. Le favorece una buena iluminación, que tiene influencia en la síntesis y acumulación de aceite esencial y en su porcentaje. El sombreado es causa

de hojas más grandes y pobres en principios activos. El objetivo comercial y las posibilidades fijarán el equilibrio entre ambas situaciones. El porcentaje de esencia también es favorecido por un nivel moderado de humedad atmosférica, lo mismo que su secado. El viento excesivo es un factor climático desfavorable, su acción incrementa el coeficiente de evaporación de aceites esenciales y baja la producción por unidad de superficie.

Multiplicación: se puede propagar por división de matas, acodos, o estacas. La multiplicación por semillas no se realiza debido a su escaso o nulo poder germinativo. En los cultivos comerciales el método preferido es por estacas, trozos de ramas del año anterior o del mismo año, de unos 10 a 15 cm. de largo, con 2 ó 3 nudos. Se pueden obtener de las ramas cosechadas, luego de quitarles las hojas. Se pueden hacer enraizar en vivero o llevarlas al campo. En el primer caso serán plantadas a unos 10 cm. de distancia en todo sentido, en tierra fértil, suelta y abonada. Tal trabajo puede realizarse en otoño, protegiendo a las estacas del frío invernal con coberturas de paja u otro material, que se irán eliminando a medida que progrese el arraigue. El transplante de estacas enraizadas puede hacerse al comienzo de primavera. Previamente el terreno habrá sido preparado con las aradas y rastreadas correspondientes a sus características físico-químicas, complementadas en caso necesario, con la adición de abonos. Este método es el más utilizado. La plantación definitiva se dispondrá en líneas separadas entre sí por una distancia de 1,00 a 1,50 m. y entre plantas de la línea de 0,50 a 0,80 metros.

Cuidados culturales: se realizarán carpidas periódicas y deshierbes para mantener el suelo libre de malezas; protección contra los vientos fríos y heladas. Un adecuado control de malezas contribuirá favorablemente a la prevención de plagas, reduciéndose sensiblemente la necesidad del control químico; éste, de necesitarse, debería ser con productos que no dejen residuos tóxicos, y su aplicación ajustarse estrictamente a las indicaciones de uso y carencias. Aún así, la última aplicación debería hacerse 25-30 días antes del corte, restricción ésta que convendría tomar como norma para las hierbas destinadas a ser utilizadas en infusión o decocción. El riego representa una operación que deberá considerarse en todas las etapas del cultivo de cedrón, a pesar de tratarse de una especie que no tiene requerimientos elevados de agua, sobre todo en la zona central del país, en que son frecuentes las sequías primaverales y constantes los déficits hídricos estivales. La fertilización también deberá ser tenida en cuenta.

En términos generales se sabe que el nitrógeno contribuye al aumento de la biomasa y que el fósforo tiene su influencia en la formación de flores y frutos; pero tipo de fertilizante, cantidad, época, forma y profundidad de aplicación deberán ser ensayados en cada caso particular, buscando un incremento en la masa vegetal y en la acumulación de principios activos. Con respecto a las enfermedades, cabe destacar que la humedad excesiva del suelo provoca la pudrición de las raíces. En el país no se conocen otros problemas de importancia en el cultivo.

Cosecha y manejo post-cosecha: La cosecha de las hojas se realiza cuando han llegado a su máximo desarrollo, un poco antes de la floración. Se procede entonces a cortar las ramas que se pueden pelar en el mismo momento, para aprovechar las estacas, o dejar secar a la sombra, al abrigo del polvo y la humedad, hasta el momento en que se despojarán de sus hojas. La calidad de la producción será mayor si el secado de las hojas se realiza a la sombra, en un lugar ventilado, disponiéndose sobre bastidores de alambre, polipropileno, etc. hasta que su desecación sea completa, removiéndose a menudo para que no se deteriore el producto con la humedad. Si se han puesto a secar las ramas enteras, el secado puede realizarse de la misma forma, pero es necesario deshojar las ramas luego. En el comercio se acepta cierto porcentaje de palo en el producto, pero su precio sufre una merma considerable, en relación a la hoja pura.

Rendimientos: durante el primer año se puede realizar un corte, con rendimiento bajo. A partir del segundo año se pueden realizar dos. La duración productiva de la plantación supera normalmente los diez años, pudiéndose esperar, a la densidad de plantación mencionada, un rinde medio de 7000 a 9000 Kg. de producto fresco. En esencia, las hojas oreadas rinden entre el 0,9 y el 1,5%.

Parte utilizada

Según la Farmacopea Nacional Argentina, la droga está constituida por las hojas desecadas, ocasionalmente acompañadas por tallos jóvenes, flores y frutos. No debe contener más de un 2% de materia orgánica extraña. Las hojas al frotarse desprenden un agradable olor a limón.

Historia

Esta planta sudamericana fue introducida en Europa a través de la colonización española, recibiendo allí el nombre de *Aloysia*, y por extensión *maría luisa*, en honor a la esposa (así se llamaba) del rey Carlos IV de España, princesa de Parma. La denominación *triphylla* se refiere a la disposición de las hojas en

número de tres en los tallos. En 1787 Soliva y Rodríguez realizaron los primeros estudios clínicos sobre 46 pacientes que padecían inapetencia, dispesia, vómitos, histeria y decaimiento. En Inglaterra ingresó recién en 1794 procedente desde Chile. La denominación *citriodora* hace referencia al aroma alimonado de sus hojas. En 1896 fue incorporada a la Farmacopea Mexicana.

Usos etnomedicinales

Los usos medicinales de *A. triphylla* se encuentran bien documentados en la literatura (Alonso, 2004; Alonso Paz *et al.*, 1993; Basualdo y Soria, 1996; Bown, 1996; Itten *et al.*, 1998; Martínez, 1997; Toursarkisian, 1980, etc). La infusión de hojas y flores de *hierba luisa* se emplea popularmente como tísana antiespasmódica, antiflatulenta, eupéptica, aromática (agregada al *mate* u otras infusiones), contra palpitaciones, náuseas, mareos y vértigos. En Cuba la emplean, además, en casos de insomnio y como expectorante. En Guatemala le añaden usos antiparasitarios y antiasmáticos. En Brasil, junto a *Cymbopogon citratus*, contra la ansiedad y el insomnio. En Paraguay emplean la infusión de las hojas contra las palpitaciones cardíacas. En Bolivia la infusión se recomienda contra el “susto”, aplicándose también como compresa, debiendo el paciente quedar en un cuarto oscuro (Dellacasa). La tintura de *hierba luisa* se utiliza en Sudamérica como febrífugo y antimalárico. En Europa se emplea junto a otras hierbas como té aromático. Las hojas molidas y aplicadas en forma de cataplasma se indican en casos de odontalgias, hemorroides y várices.

Otros usos

Hierba muy empleada como corrector organoléptico de sabor y olor. En repostería se agrega para dar sabor a limón a tortas, postres y galletas. También en bebidas y dulces. El aceite se empleó durante algún tiempo como fijador en perfumería (“eau de verbeine”); en tanto las hojas secas se emplean para confeccionar bolsitas aromáticas y pot-pourris. El *citronelal* (aceite de *citronela*) es muy empleado como insecticida.

Constitución química

Los estudios fitoquímicos en *A. triphylla* se han concentrado en la identificación de los componentes del aceite esencial, aunque también se aislaron flavonoides y algunos compuestos fenólicos (Carnat *et al.*, 1995; Itten *et al.*, 1995; Lamaison *et al.*, 1993; Montes *et al.*, 1973; Ozek, 1996; Saadi *et al.*, 2000; Skalta y Asmas, 1988; Torrent, 1976; Vogel *et al.*, 1997; Zygadlo, 1994).

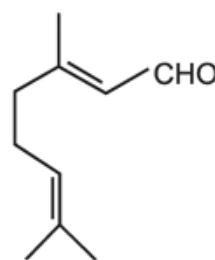
Aceite esencial (0,1-1%): Compuesto por un 39% de aldehidos (citrales): *neral* (12%), *geranal* (26%),

fotocitrales, epifotocitrales; un 18% de sesquiterpenos: *a-farneseno, a y b-cariofileno, germacraneno, ar-curcumeno, mirceneno, ácido isovaleriánico, ácido pirrólido*; un 15-16% de monoterpenos: *a-terpineol, citronelol, nerol, geraniol*; un 6% de ésteres terpélicos: *acetato de geranilo, acetato de nerilo*; y 6% de otros compuestos: *limoneno (6%), sesquiterpenoles (4-5%), alcoholes alifáticos (1-1,5%), 1,8-cineol, epoxicariofileno, d-verbenona, óxidos de b-cariofileno, furocumarinas*.

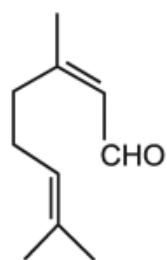
Nota: Si bien la caracterización química del cedrón fue establecida por la Farmacopea Francesa (Xa. Ed) mediante la detección del citral por TLC, aparecería como insuficiente basarse únicamente en este tipo de terpenos que suelen estar ampliamente distribuidos en el reino vegetal. De modo que podría tomarse, para la caracterización química, una selección de compuestos mayoritarios en sus diferentes rangos de concentración: *limoneno (10-30%), nerol (14-27%), geranial (17-36%), ar-curcumeno (>1%), eucaliptol (<1%), metilheptenona (<3,5%), citronelal (<0,5%), Z-tuyona y E-tuyona (<0,5%)*.(van Baren *et al.*, 2007).

Flavonoides: Flavonas incluyendo, *luteolina-7-diglucurónido* (principal componente), *apigenina, cri-soeriol, cirsimaritina, diosmetina, eupafolina, eupatorina, hispidulina, pectolinarigenina, salvigenina y vitexina* (Carnat *et al.*, 1995; Dellacasa, 2003).

Otros: Compuestos fenólicos como el *verbascósido, taninos hidrolizables, alcaloides* (trazas), *ácido geniposídico* (iridoide), derivados de los *ácidos hidroxicinámicos, mucílagos*, etc (Carnat *et al.*, 1999; Bilia *et al.*, 2008).



Geranal



Neral

Nota: Es oportuno señalar que existen diferencias cual-cuantitativas en el perfil de polifenoles cuando se comparan las hojas jóvenes con las hojas adultas. En las hojas jóvenes, las concentraciones de fenoles totales, flavonoides totales y ácidos hidroxicinámicos totales resultaron ser significativamente supe-

riores a las determinadas en las hojas adultas. Esto implica que estas variables deben ser consideradas al momento de elaborar productos en base a hojas de cedrón, dado que las diferentes concentraciones detectadas podrían traducirse en diferentes actividades biológicas (Ricco *et al.*, 2011).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios se concentran en mayor parte al *aceite esencial* habiéndose reportado actividad antiespasmódica, eupéptica, carminativa, antimicrobiana, analgésica local y ligeramente sedante.

Actividad antimicrobiana: El aceite esencial ha sido reportado como de utilidad frente a gérmenes productores de caries dental (Pellecuer *et al.*, 1980), y frente a hongos, especialmente los del género *Candida* resistentes al fluconazol (en concentración de 150 mg/mL), incluyendo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guillermondii*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (Oliva *et al.*, 2011). Por su parte, el extracto etanólico de las hojas demostró actividad acaricida frente a *Tetranychus telarius*, afidicida contra *Aphis gossypii* y antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*, aunque resultó inactivo frente a *Plasmodium* spp. (Duke, 1985; Rodríguez *et al.*, 1996).

De igual modo, la tintura elaborada con las hojas no demostró actividad frente a bacterias Gram positivas productoras de infecciones respiratorias tales como *Haemophylus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (Dabroy, 1994). La evaluación de la actividad antibacteriana del aceite esencial fue testeada por el método de difusión en agar con discos contra aislados clínicos de infecciones del tracto urinario y de vaginosis bacteriana, revelando inhibición del desarrollo de todos los gérmenes aislados (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* sp.), con valores de CIM de 10-50 µg/ml. Este es el primer reporte sobre el efecto antibacteriano de este aceite esencial contra patógenos génito-urinarios, siendo que la baja dosis inhibitoria observada, sugiere que este aceite podría ser usado en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por estos micro-organismos (Rojas *et al.*, 2010).

También se observó actividad frente a *Helicobacter pylori* (Ohno *et al.*, 2003; Masadeh *et al.*, 2013) y actividad reductora de la parasitemia por *Tripanosoma cruzi* en ratones, lo cual se debería a componentes del aceite esencial. Se destacó en el trabajo la significativa reducción en el número de amastigotes y de las lesiones inflamatorias sobre corazón (Rojas *et al.*, 2012).

Acción sobre el S.N.C.: La infusión de las hojas y tallos administrados a ratones por vía intraperitoneal en una dosis de 0,83 g/k produjo una acción depresora sobre el SNC, caracterizada por potenciación del sueño barbitúrico, y una disminución de la habilidad natatoria, del comportamiento exploratorio, y de la actividad y coordinación motora. En el test de antagonismo a la *morfina* se observó una menor erección de la cola (Fenómeno de Straub), mientras que la droga vegetal no demostró actividad anticolinérgica (Zeichen *et al.*, 1997). Estos resultados se contraponen a los obtenidos con anterioridad en Brasil, donde no se había encontrado actividad sedante (ni antihipertensiva) en los extractos acuosos cuando estos se estudiaron en humanos normales (Wannmacher *et al.*, 1990).

Un nuevo trabajo en ratas demostró que el extracto acuoso de cedrón produce, en concentraciones variables de 1 a 10 mg/k, efectos sedativos en el test del campo abierto. Dicha actividad sería potenciada por el diazepam (Ragone *et al.*, 2010).

Actividad antioxidante: En ensayos *in vitro* la infusión de hojas ha mostrado tener un fuerte efecto inhibidor de radicales superóxido, y moderado hacia radicales oxhidrilo y de hipoclorito. La actividad antioxidante se debería a la presencia de compuestos fenólicos principalmente (Valentão *et al.*, 2002). Se estudió el efecto quimioprotector de una infusión de las hojas en un ensayo de cometa, mediante la inducción del daño oxidativo al ADN con *acrilamida* en ratones, y se observó que el extracto incrementa las defensas antioxidantes en los animales reduciendo así el efecto nocivo de la amida (Zamorano-Ponce *et al.*, 2006). También se confirmó la actividad atrapadora de radicales libres de la infusión mediante una batería de ensayos *in vitro* (Abderrahim *et al.*, 2011; Caturla *et al.*, 2011). De modo similar, la infusión de cedrón demostró proteger del daño oxidativo colónico producido por sulfato sódico de dextrán en ratas. En su mecanismo de acción fue observado un incremento en la producción de SOD y reducción de la peroxidación lipídica (Lenoir *et al.*, 2011).

Actividad analgésica - antiinflamatoria: Ponce Monter *et al.* (2010) estudiaron la actividad antiespasmódica y anti-inflamatoria del cedrón. En primera instancia observaron que el extracto hexánico y el *citral* inhiben las contracciones del tejido uterino de ratas *in vitro* inducidas con KCl 60 mM, *oxitocina* 10 mIU/mL, *charbacol* 10 µM, y PGF(2α) 5 µM, observándose la mayor actividad en el último caso tanto para el extracto como para el compuesto aislado. También demostraron que la administración por vía oral del extracto (100-800 mg/kg) y del *citral* (100-

800 mg/kg) poseen actividad anti-inflamatoria en ratones tratados con *caragenina* (edema plantar) sin observarse lesión gástrica para las dosis más altas. La acción descripta fue equivalente a la observada para el tratamiento con *indometacina* (30 mg/kg) utilizada como droga de referencia.

Un ensayo clínico randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, demostró que la combinación de un extracto estandarizado de cedrón (14% verbascoídeo) y ácidos Omega-3 reducen el dolor y la inflamación en pacientes con osteoartritis, mejorando la capacidad funcional al cabo de 9 semanas de tratamiento (Caturla *et al.*, 2011).

Otras acciones de interés: A nivel digestivo, la infusión de cedrón demostró en yeyuno aislado de ratas inhibición de las contracciones inducidas por acetilcolina, lo cual contribuye a corroborar las acciones antiespasmódicas y coleréticas refrendadas por la medicina popular (Gorzałczany *et al.*, 2007). Se observó un efecto protector de la infusión de cedrón frente a la injuria colónica y generación de colitis grave producida por inyección de sulfato sódico de dextrán en ratas. En dicho efecto protector tendrían particular injerencia el tenor de polifenoles presentes en partes aéreas (Lenoir *et al.*, 2012). El aceite esencial demostró efectos insecticidas frente a *Rhizopertha dominica*, una plaga muy frecuente en los períodos de poscosecha de cereales (Benzi *et al.*, 2009).

A nivel cardiovascular se realizó un estudio en ratas normotensas, a las cuales se les administró extracto acuoso de cedrón en concentraciones variables de 1-30 mg/k, demostrando un transitorio efecto hipotensor. También demostró bloquear, por mecanismo no competitivo y actuando sobre receptores alfa-adrenérgicos, las contracciones producidas por fenilefrina. En corazón aislado de ratas el mismo extracto ejerce un efecto inotrópico negativo, de manera similar a la vitexina, su principal componente. Los resultados sugieren que el cedrón produce un efecto hipotensor rápido y transitorio, dosis dependiente, el cual depende inversamente de la presión arterial basal, pero no involucra los receptores muscarínicos ni la liberación de óxido nítrico (Ragone *et al.*, 2007; 2010).

Toxicidad - Efectos adversos

La mayor parte de la información existente está relacionada con el *aceite esencial*, el cual en altas dosis se comporta como neurotóxico. El uso prolongado provoca irritación de la mucosa gástrica. Los flavonoides *apigenina* y *diosmetina* no demostraron mutagenicidad en el test de Ames. En ese sentido el extracto acuoso de las partes aéreas demostró efec-

tos antimutagénicos frente a *Salmonella typhimurium* TA98 (Natake *et al.*, 1989). La administración de *citral* en la dieta de ratas durante 13 semanas en dosis de 1.000-10.000 ppm. no causó cambios macroscópicos en los órganos de los animales, aunque se observaron algunos casos de hepatomegalia debido a alteraciones en la distribución de los lípidos y el glucógeno en el hígado. La DL de la *verbenona* en ratones por vía intraperitoneal resultó ser de 250 mg/k (Cáceres, 1996).

El empleo del aceite en perfumería ("eau de verbaine") en ocasiones provoca reacciones de hipersensibilidad en la piel especialmente ante exposición solar, lo que hizo que se reemplazara por especies de *Cymbopogon*. Cabe consignar que tanto el *citral* como el *geraniol* han sido señalados como agentes tóxicos para la piel cuando se aplican en forma percutánea (Abramovici y Sandbank, 1988).

Contraindicaciones

Su *aceite esencial* produce uterotonicidad por lo que no debe suministrarse durante el embarazo. La acción irritativa del mismo sobre las mucosas lo contraindica en procesos de gastritis, úlcera y lesiones del árbol urinario. No suministrar tampoco durante la lactancia (Newall *et al.*, 1996).

Status legal

En Estados Unidos integra la lista GRAS (Generally Regarded as Safe) que indica que su empleo humano por lo general es seguro. La FDA la categoriza como agente saborizante para ser empleado en bebidas (McGuffin *et al.*, 1997). Figura también en la Farmacopea Nacional Argentina (7^a. Ed) y en Código Alimentario Argentino (Cap. 16: 11) como condimento vegetal con carácter correctivo y coadyuvante. El Ministerio de Salud de Chile contempla a *A. citriodora* dentro de las especies de uso medicinal avalada por el uso tradicional (Chile, 2007).

La Farmacopea Francesa (X^a. Ed., 1996) contempla las hojas como oficinales, exigiendo un mínimo de 0,4% de aceite esencial. En Europa se acepta su registro como suplemento alimentario, no así en perfumería (Dellacasa, 2003). El cedrón fue incluido antiguamente en la Farmacopea Mexicana (1896), pero en la actualidad ya ha sido dada de baja.

Formas Galénicas – Dosis Sugeridas (Alonso Paz *et al.*, 1993; Alonso, 2004).

Infusión: Al 1-5% con las hojas (5 a 20 g/l). Se administran 2-4 tazas diarias.

Tintura: Se administran 40 gotas, 3 veces al día, en un poco de agua.

Extracto fluido: Se emplea a razón de 15-20 gotas, 2-3 veces al día, después de las comidas.

Referencias

- Abderrahim F, Estrella S, Susín C, Arribas S, González M, Condezo-Hoyos L (2011) The antioxidant activity and thermal stability of lemon verbena (*Aloysia triphylla*) infusion. *J. Med. Food.* 14: 517-27.
- Abramovici A, Sandbank U (1988) *New England J. Med.* 319: 1157.
- Alonso J (2004) *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Edit. Buenos Aires, Argentina.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F (1993) *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Bioquímica, Montevideo, Uruguay. Edit. Fin de Siglo.
- Basualdo I, Soria N (1996) *Plantas aromáticas de la medicina folklórica paraguaya*. Anales de Saipa. 14: 57-62.
- Benzi V, Sánchez Chopa C, Ferrero A (2009) Comparation of the insecticidal effect of two species of *Aloysia* (Verbanaceae) against *Rhizopertha dominica*. *Blacpma* 8 (2): 151-3.
- Bilia A, Giomi M, Innocenti M, Gallori S, Vincieri F (2008) HPLC-DAD-ESI-MS analysis of the constituents of aqueous preparations of verbena and lemon verbena and evaluation of the antioxidant activity. *J Pharm Biomed Anal* 46: 463-70.
- Bown D (1996) *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Grijalbo.
- Cáceres A (1996) *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Univ. San Carlos, Guatemala.
- Carnat A, Carnat A, Chavignon O, Heitz A, Wylde R, Lamaison J (1995) Luteolin 7-diglucoronide, the major flavonoid compound from *Aloysia triphylla* and *Verbena officinalis*. *Planta Med.* 61: 490.
- Carnat A, Carnat A, Fraisse D, Lamaison J (1999) The aromatic and polyphenolic composition of lemon verbena tea. *Fitoterapia* 70: 44 - 49.
- Caturla N, Funes L, Pérez-Fons L, Micol V (2011) A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the effect of a combination of lemon verbena extract and fish oil omega-3 fatty acid on joint management. *J Altern Complement Med* 17(11): 1051-63.
- Chile (2007). Autórizase el uso medicinal de hierbas de uso tradicional. Publicado en el Diario Oficial de 31.08.07. Santiago, 16 de agosto de 2007
- Código Alimentario Argentino Actualizado. Capítulo XVI: 211 (1989).
- Dabroy L (1994) Confirmación de la actividad antibacteriana de algunas especies del género *Lippia* contra bacterias que causan infección respiratoria. Tesis. Fac. CCQQ y Farm. Guatemala.
- Dellacasa E (2003) Hierba luisa. *Rev Fitoterapia* 3(1): 19-25.
- Duke J (1985) *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. Florida.
- Gorzalcany S, Di Leo L, van Baren C, Acevedo C, Bandoni A, Coussio J (2007) Actividad a nivel del tracto gastrointestinal de la infusión liofilizada de cedrón. XVIº Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. La Plata, Argentina. 4 a 8 de setiembre. Poster P-111.
- Herbotecnia (2005) Datos sobre cultivo de *Passiflora coerulea*. <http://www.herbotechnia.com.ar/aut-cedron.html>
- Itten B, Merlo R, Vicente C, Argain A (1998) *El Cedrón. Raíces* 9: 19-22.
- Lamaison J. et al (1993) Verbascoside, the major phenolic compound in ash leaves (*Fraxinus excelsior*) and verbain (*Aloysia triphylla*). *Plan. Med. Phytoter.* 26: 225-233.
- Lenoir L, Rossary A, Joubert-Zakeyh J, Vergnaud-Gauduchon J, Farges M, Fraisse D, Texier O, Lamaison J, Vasson M, Felgines C (2011) Lemon verbena infusion consumption attenuates oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 56 (12): 3534-45.
- Lenoir L, Joubert-Zakeyh J, Texier O, Lamaison J, Vasson M, Felgines C (2012) *Aloysia triphylla* infusion protects rats against dextran sulfate sodium-induced colonic damage. *J Sci Food Agric* 92(7): 1570-2.
- Martínez M (1997) Las plantas medicinales de México. Ed. Botas. México. 7^a Reimpresión.
- Masadeh M, Alkofahi A, Alzoubi K, Tumah H, Bani-Hani K. Anti-Helicobactor pylori activity of some Jordanian medicinal plants. *Pharm Biol.* 2013 Nov 20. [Epub ahead of print].
- McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A (1997) *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA.
- Montes M, Valenzuela L, Wilkomirsky T, Arriva M (1973) Sur la composition de léssence d' *Aloysia triphylla*. *Planta Med.* 23: 119.
- Natake M, Kanazawa K, Mizuno M, Ueno N (1989) *Herb water-extracts markedly suppress the mutagenicity of Trp-P-2*. *Arg. Biol. Chem.* 53: 1423-1425
- Newall C, Anderson L, Phillipson J (1996) *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London.
- Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yamamoto T, Mitsufuji S, Kodama T, Kashima K, Imanishi J (2003) Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 8: 207-215.
- Oliva M de L, Carezzano M, Gallucci M, Demo M (2011) Antimycotic effect of the essential oil of *Aloysia triphylla* against *Candida species* obtained from human pathologies. *Nat. Prod. Commun.* 6: 1039-43.

- Oliva M, Beltramino E, Gallucci N, Casero C, Zygadlo J, Demo M. (2010) Actividad antimicrobiana de aceites esenciales de *Aloysia triphylla* (L'Her.) Britton procedentes de diversas regiones de Argentina. *Blacpma* 9 (1): 29-37.
- Ozek T (1996) Composition of the essential oil of *Aloysia triphylla* grown in Turkey. *J. Essential Oil Res.* 8: 581-583.
- Pellecuer J, Jacob M, Simeon de Bouchberg M (1980) Test on the use of the essential oils of Mediterranean Aromatics Plants in conservative odontology. *Plant Med. Phytother.* 14: 83-98.
- Ponce-Monter H, Fernández-Martínez E, Ortiz M, Ramírez-Montiel M, Cruz-Elizalde D, Pérez-Hernández N, Cariño-Cortés R (2010) Spasmolytic and anti-inflammatory effects of *Aloysia triphylla* and citral, in vitro and in vivo studies. *J. Smooth Muscle Res.* 46: 309-19.
- Ragone M, Consolini A (2007) Efectos cardiovasculares del cedrón en ratas normotensas e hipertensas. XVIº Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. La Plata, Argentina. 4 a 8 de setiembre. Poster P-145.
- Ricco R, Wagner M, Gurni A (2011) Polyphenol dinamics on "cedrón" (*Aloysia citrodora* Palau -Verbenaceae-) according to leave development. *Blacpma* 10 (1): 67 - 74
- Rodríguez J, Castillo R, Cerón A, Herrera J, Guevara P, Pérez Amador C (1996) Estudio fitoquímico biodirigido de extractos de cuatro plantas medicinales del municipio de Epazoyucan, Hidalgo (México). 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Tlaxcala. P-60.
- Rojas J, Palacios O, Ronceros S (2012) The effect of the essential oil from *Aloysia triphylla* Britton (lemon verbena) on *Trypanosoma cruzi* in mice. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 29(1): 61-8.
- Rojas L, Velasco J, Gil Otaiza L, Díaz T, Carmona J, Usobilaga A (2010) Chemical composition and antibacterial effects of the essential oil of *Aloysia triphylla* against genito-urinary pathogens. *Blacpma* 9(1): 56-62.
- Saadi L, Jiménez M, Romero C, Sánchez A, Tonn C (2000) Estudio químico de *Aloysia gratissima* var. *gratissima*. 1º Congreso Internacional Fito-2000. Lima, Perú. P-107. (2000).
- Sartoratto A, Machado A, Delarmelina C, Figueira G, Duarte M, Rehder Vera L (2004) Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Brazilian J Microbiol* 35: 275-280.
- Skalza H, Shamma G (1988) Flavonoids from *Lippia citriodora*. *Planta Med.* 54: 465 (1988).
- Torrent M (1976) Some pharmacognostic and pharmacodynamics aspects of *Lippia citriodora* H.B.K. *Rev. Real Academia Farmacia.* 14: 39-55.
- Toursarkissian M (1980) *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires.
- Valentão P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade P, Seabra R, Lourdes Basto, M (2002) Studies on the antioxidant activity of *Lippia citriodora* infusion: scavenging effect on superoxide radical, hydroxyl radical and hypochlorous acid. *Biol. Pharm. Bull* 25 (10): 1324-7.
- Van Baren C, Di Leo L, Bandoni A (2007) Contribución a la normalización farmacopeica del cedrón en Argentina. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 de noviembre al 2 de diciembre.
- Vogel H, Silva M, Razmilic I (1997) *Fluctuación diurna y anual del contenido de aceite esencial en cedrón (A. triphylla)*. WOCMAP IIº. Abstract 0-004. Mendoza, Argentina. Noviembre.
- Wannmacher L, Fuchs F, Paoli C (1990) Plants employed in the treatment of anxiety and insomnia. Part I. An ethnopharmacological survey in Porto Alegre. Brazil. *Fitoterapia* 61: 445-448.
- Zamorano-Ponce E, Morales C, Ramos D, Sepúlveda C, Cares S, Rivera P, Fernández J, Carballo M (2006) Anti-genotoxic effect of *Aloysia triphylla* infusion against acrylamide-induced DNA damage as shown by the comet assay technique. *Mutat. Res.* 603: 145-50
- Zeichen R, De Emilio S, Bindstein E, Chiale C (1997) Efectos sobre el Sistema Nervioso de *Aloysia triphylla* en ratones. WOCMAP IIº. Abstract P-306. Mendoza, Argentina. Noviembre.
- Zygadlo J (1994) Volatile constituents of *Aloysia triphylla*. *J. Essential Oil Res.* 6: 407-409.

Cedrón del monte

Nombre Científico: *Aloysia gratissima* (Gill. et Hook.) Tronc.

Familia: Verbenaceae.

Nombres populares:

Español: *cedrón del monte, azahar del campo, palo amarillo, palo de huso, oreganillo, reseda del campo, usillo, usio, arrayán, arrayán del campo, poleo del campo. En Paraguay se conoce como poleo.*

Otros: *niño rupá (guaraní), whitebrush (inglés).*

Sinonimia: *Lippia lycioides* (Cham.) Steud.; *Aloysia lycioides* Cham.



Resumen

El cedrón del monte (*Aloysia gratissima* – Verbenaceae) es un arbusto ampliamente distribuido en el neotrópico, encontrándose desde el centro de Argentina hasta el sur de los EE.UU. Al igual que otras especies del género *Aloysia*, las hojas de esta especie son muy empleadas como digestivas. Investigaciones recientes demostraron actividad antimicrobiana frente a algunos microorganismos patógenos para el hombre, y además plantean un eventual uso a futuro como antidepresivo. No obstante, la presencia de tuyonas y germacraneno en el aceite esencial deberá tenerse en cuenta para evitar cuadros de toxicidad.

Summary

Whitebrush (*Aloysia gratissima* – Verbenaceae) is a widespread shrub that can be found throughout the Neotropics, from Central Argentina to Southern USA. As in the case of most species of the genus *Aloysia*, the leaves are used as a digestive agent. Recent investigations have shown antimicrobial activity against several human pathogens, together with antidepressant effects that could eventually be of interest from a pharmaceutical point of view. However, the presence of thujone and germacrane derivatives in the essential oil should be taken into account due to their potential toxicity.

Descripción botánica

Arbusto intensamente ramificado que alcanza entre 1-3 metros de alto; hojas caducas, oblango-lanceoladas, enteras o subdentadas en la base, con pubescencia densa en el envés y glandulosa en el haz, muy aromáticas al estrujarlas con las manos (remeda un aroma alimonado); flores blanquecinas, fragrantes, agrupadas en forma de husos o panojas terminales. Fruto seco, separándose a la madurez en dos mericarpios (Ragonese y Milano, 1984).

Nota: En la provincia de Catamarca se hallaron 5 variedades: var. *gratissima*, *schulziana*, *sellowii*, *angustifolia* y *chacoensis* (Saadi et al., 1999).

Distribución geográfica – Ecología

Se trata de una planta de muy amplia extensión (centro y norte de Argentina hasta el sur de Estados Unidos). Abunda en las pendientes pedregosas de las sierras. Prospera bien en clima templado a templado-cálido. Requiere suelos profundos y fértiles, a pleno sol, aunque es un poco menos exigente que el “poleo” y el “incayuyo”.

Agrotecnología de cultivo

La *reproducción* puede ser realizada por semillas (poco frecuente dada la lentitud del crecimiento) y por esquejes (a partir de tallos leñosos obtenidos de ejemplares adultos). El *cultivo* se realiza en filas distanciadas de 1 metro o más. La densidad de plantación es de 10-15 mil plantas por hectárea. Con los debidos cuidados, es una plantación que puede durar varios años. Conviene realizar los riegos desde el inicio de la primavera (Herbotecnia, 2006).

Las ramas y hojas una vez colectadas (entre los meses de enero-abril, época donde despiden un intenso aroma alimonado) se secan a la sombra (3-4 días). En la provincia de Córdoba la recolección coincide con mediados o fines de la primavera. Luego se despalillan y tras un somero zarandeo manual, pasan a zarandeo mecánico, lográndose un despalillado del 90-100%. El material recolectado puede secarse al aire o con calor artificial, según las condiciones ambientales de la zona. El material luego se embolsa y se acopia en lugar seco. Se estima que tras 8 horas de trabajo se puede recolectar a machete unos 220

kg de ramas con hojas, estimándose el rendimiento en hojas secas del 10%, y del 45% en ramas. La pérdida por clasificación de zarandeo es de un 10% (Schiuma, 1997). La recolección de hojas para esencia se realiza cuando la planta esté en plena floración (50% de las flores abiertas). La desecación al aire libre se hace extendiendo las plantas sobre esteras, bastidores, catres especiales, suelo firme de materiales, etc., debe tenerse la precaución de proteger el material de la acción de la humedad y el rocío, lluvia, etc. que pueden oscurecerlo o desmejorarlo. Es conveniente que sea realizado a la sombra (Herbotecnia, 2006).

Parte utilizada

Hojas y tallos tiernos. Para Fester *et al.*, (1964) los meses de diciembre hasta enero son los más convenientes para la recolección, ya que después las hojas son frecuentemente chicas y de poco aroma. En casos de colectarse para aprovechar el aceite esencial, el material debe destilarse cuanto antes por la pérdida o resinificación de los constituyentes

Historia

Hieronymus (1882) describió para esta especie propiedades benéficas en casos de resfrios y malestar estomacal, señalando para ello la infusión de sus gajos, pudiéndose mezclar con leche para mejorar el gusto. Los primeros trabajos fitoquímicos realizados por Domínguez (1928) sobre los tallos foliáceos, hacían mención a la ausencia de compuestos cianogénicos, alcaloides y saponinas.

Adulterantes

Como suele ocurrir con la familia Verbenáceas, pueden existir confusiones entre especies del género *Aloysia*. Se trata de un arbusto parecido al cedrón (*Aloysia triphylla*) en la disposición de sus ramas y hojas, aunque estas últimas son mas pequeñas y persistentes. Los datos identificatorios en estudios anatómicos revelan para *A. gratissima*, en la sección transversal del contorno del tallo, aspecto subcuadrangular, con ángulos redondeados y lados convexos. Esto lo diferencia de *A. polystachya* y *A. citriodora* en donde se observan con aspecto subhexagonal, con lados ondulados formando costillas y valles. La cutícula del tallo es totalmente estriada en *A. gratissima*, siendo solo estriada en los ángulos y lisa en los valles en las otras dos especies. La epidermis del tallo es unistrata, con indumento pubescente en *A. gratissima*, siendo glabrescente en las otras dos especies (Bonzani *et al.*, 2003).

Teniendo en cuenta las variedades halladas en algunas regiones del país, se han estudiado los caracteres morfoanatómicos de las hojas de *A. gratissima* var. *gratissima* y las de *A. gratissima* var. *schulziana*. Ambas variedades presentan pelos unicelulares cis-

tolíticos, pelos simples unicelulares cortos y glaánulas subsésiles de tipo 1. La var. *schulziana* presenta, además, pelos simples unicelulares largos y pelos glandulares pequeños de cabeza unicelular y pie unicelular. Esto la diferencia de la var. *gratissima* donde esos elementos se encuentran ausentes. En transcortes se observa una nervadura central prominente y un mesófilo con clorénquima en empalizada con distinto número de estratos celulares. La presencia del pelo unicelular largo y del pelo glandular pequeño en la var. *schulziana* representan caracteres importantes a efectos de detectar posibles sustituciones (Montenegro Brusotti *et al.*, 2004).

Usos etnomedicinales

En el territorio del Río de la Plata, el cedrón del monte presenta los mismos usos que el cedrón (*Aloysia citrodora*), es decir, propiedades digestivas, antiespasmódicas y carminativas (Alonso Paz *et al.* 1992; Andersen *et al.*, 1997). Las hojas en forma de infusión (tanto de *A. gratissima* var. *gratissima* como de *A. gratissima* var. *schulziana*) se emplean en Catamarca para combatir resfrios, cólicos estomacales, trastornos de ansiedad e impotencia sexual (Saadi *et al.*, 1999). En el nordeste se emplea como sedante, digestivo, antitusivo, sudorífero y emenagogo (Ricciardi *et al.*, 2002). En Chaco se suele agregar al mate para tratar problemas digestivos (Scarpa, 2002). En Paraguay emplean como digestivo la parte aérea y el tallo joven, tanto en infusión como en decocción (Basualdo y Soria, 1996).

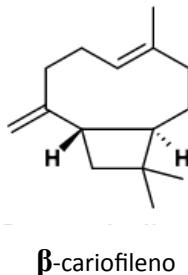
Otros usos

El cedrón del monte forma parte de aquellas hierbas empleadas para aromatizar bebidas (Schiuma, 1997). También reviste importancia como especie melífera.

Composición química

Partes aéreas: El aceite esencial (0,8-1,3% sobre material seco) presenta como principales constituyentes (hojas): α -pineno, 1,8-cineol (3%) y limoneno, en tanto en las flores se identificó: pulegona (65,8%), limoneno (3,6%) y espatulenol (2,1%).(Soler *et al.*, 1986). En la provincia de Corrientes se hallaron los siguientes componentes: β -cariofileno (20-28%), α -tuyona (6-26%), β -pineno (4-12%), germacreno-D (8-22%), α -cariofileno (3%) y un sesquiterpeno: probablemente biciclogermacreno (9-10%). Otros compuestos hallados: óxido de cariofileno (8%), acetato de terpinilo (3%), δ -cadineno (0,8%) y nerolidol (5%). Las variaciones en la concentración de los compuestos hallados son importantes según la estación del año. Por ejemplo, en primavera el tenor de β -pineno es mayor (12%), reduciéndose en verano (4%). El β -cariofileno puede alcanzar hasta un 42% en verano, en tanto la α -tuyona incrementa su concentración hacia la primavera

(26%) siendo menor en verano (6-7%). (Ricciardi *et al.*, 2002). En *A. gratissima* var. *gratissima* se identificaron los flavonoides: 5-HO-6,7,3',4'-tetrametoxiflavona y 5-HO-6,7,3',4';5'-pentametoxiflavona. En *A. gratissima* var. *schulziana* se halló el flavonoide: 5-HO-6,7,4'-trimetoxiflavona (con funcionalización oxigenada en el grupo metoxilo) y euparina (compuesto no flavonóide). (Saadi *et al.*, 1999).



En pruebas de nado forzado en ratas, se comprobó que el extracto acuoso de partes aéreas de *A. gratissima* ejerce efectos antidepresivos y neuroprotectores, observándose un acortamiento del período de inmovilidad del animal. El mecanismo de acción involucra las vías de producción de óxido nítrico, l-arginina y GMP-cíclico (Zeni *et al.*, 2011). Por último, las infusiones así como las tinturas de *A. gratissima* demostraron en modelos de contracción inducidos por acetilcolina, efectos antiespasmódicos, a través de mecanismos de inhibición no competitivos que involucran el bloqueo al ingreso de calcio al interior de las células intestinales (Consolini *et al.*, 2011).

Efectos adversos - Toxicología

Si bien en medicina popular no se han señalado casos de intoxicación con esta especie, vale señalar que en determinadas épocas del año la concentración en *tuyonas* suele ser alta (Ricciardi *et al.*, 2002), lo cual puede generar tras su ingesta, cuadros de intoxicación que repercuten a nivel neurológico. En la década del 40' fue detectado en el Estado de Texas (EE.UU) una intoxicación en el ganado equino, no así en el ovino y caprino. El cuadro tóxico presentó: pérdida de peso, falta de energía, nerviosismo, transpiración abundante, incoordinación, postración y muerte. En la necropsia se halló alteraciones renales, y mucosa del colon e hígado congestionados. Existiría un principio activo (no identificado) que interferiría con la alimentación de los solípedos, pero no en la de los rumiantes (Ragonese y Milano, 1984).

La presencia de *germacreno* en el aceite esencial puede generar algún riesgo, al poseer una estructura que da origen, por oxidación, a una serie de compuestos de tipo lactónico que producen reacciones citotóxicas o alérgicas en la piel (Dewick, 1998). A la luz de los actuales conocimientos fitoquímicos de la especie, la toxicidad podría estar determinada por altas concentraciones de *tuyona* en hojas, y *pulegona* en flores. No obstante, la ausencia de genotoxicidad evidenciada en el test o prueba del cometa, sumada a una marcada actividad antioxidante, justificarían el empleo de las infusiones y cocimientos en dosis terapéuticas (Ricco *et al.*, 2010).

Contraindicaciones

Debido a la presencia de aceite esencial en las partes aéreas, no se recomienda su empleo en niños menores de 6 años, en embarazadas y en lactancia. La presencia de *pulegona* en las flores no hace recomendable el empleo de esta parte de la planta.

Formas galénicas

Infusión: Al 1% a partir de hojas y flores.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien a nivel de medicina popular se emplea la planta como digestivo, la mayoría de los estudios han sido centrados en la actividad antimicrobiana.

Actividad antimicrobiana: El extracto alcohólico crudeo de *A. gratissima* demostró ser efectivo *in vitro* frente a *Bacillus cereus*, pero no frente a *Escherichia coli* (Demo *et al.*, 1998). La decocción de las partes aéreas de esta especie (10 g de material seco para 200 ml de agua destilada en ebullición durante 20 minutos) demostró propiedades inhibitorias *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*. No obstante, dicho efecto resultó menor al demostrado por las decoccciones de *Achyrocline satureoides* y *Minthostachys verticillata* (Oliva *et al.*, 2001).

Por su parte, el extracto hidroalcohólico (30:70) de las hojas secas evidenció un fuerte poder inhibitorio frente a *Bacillus subtilis* (Duarte *et al.*, 2004). Finalmente, el aceite esencial obtenido de ejemplares de la provincia de San Luis demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente al virus Junin (responsable de la fiebre hemorrágica) y frente al *herpes simplex virus* tipo 1 (HSV-1), aunque en este último caso su poder inhibitorio fue menor al demostrado por otras plantas aromáticas (García *et al.*, 2003).

Otras actividades de interés: Tanto las infusiones como el aceite esencial de *A. gratissima* demostraron efectos antiproliferativos sobre el ciclo de desarrollo celular de células de *Allium cepa* reduciendo de modo significativo su índice mitótico (Hister *et al.*, 2009).

Referencias

- Alonso Paz E., Bassagoda M y Ferreira F. (1992). *Yuyos. Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Edit. Fin de Siglo. Montevideo, Uruguay. Pp. 43.
- Andersen A, Carosio C. y Junqueras M. (1997). Principales plantas medicinales de la Provincia de San Luis. *Anales de Saipa*. 15: 217-227.
- Basualdo I. Y Soria N. (1996). Plantas aromáticas de la medicina folclórica paraguaya. *Anales de Saipa* 14: 57-62.
- Bonzani N, Filippa E. y Barboza G. (2003). Estudio anatómico de los componentes del tallo en algunas especies de Verbenáceas. *Anales Inst. Biol (UNAM) Serie Botánica*. 74 (1): 31-45.
- Consolini A, Berardi A, Rosella M, Volonté M (2011) Antispasmodic effects of *Aloysia polystachya* and *A. gratissima* tinctures and extracts are due to non-competitive inhibition of intestinal contractility. *Rev Brasil Farmacogn AOP12811*.
- Demo M, Ceriatti F, Sabini L, Zanón S, Sutil S, Grossi M, Ferreyra S. Y Ramos B. (1998). Relevamiento de plantas medicinales del sur de la provincia de Córdoba con actividad antimicrobiana. 3er. Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. 7-9 de mayo de 1998. Santiago del Estero, Argentina.
- Dewick P (1998) Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. John Wiley & Sons; W. Sussex-England, Cap. 5.
- Domínguez J. (1928). *Materia Médica Argentina*. Edit. Peuser. Buenos Aires, Argentina.
- Duarte M, Figueira G, Pereira B, Magalhães P. E Delarmelina C. (2004). Atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de espécies da coleção de plantas medicinais do CPQBA/Unicamp. Abstract FT-23. IIIº Congresso Ibero-Americanico de Plantas Medicinais. 20-23 de maio de 2004. Rio de Janeiro, Brasil.
- Fester J, Martinucci J, Retamar A, Ricciardi G. (1961). *Aceites esenciales de la República Argentina*. Buenos Aires, Argentina.
- García C, Talarico L, Almeida N, Colombres S, Duschatzky C, Damonte E (2003). Virucidal activity of essential oils from aromatic plants of San Luis, Argentina. *Phytother. Res.* 17 (9): 1073-1075.
- Herbotecnia (2006). "Palo amarillo" – "Azahar de campo". www.herbotecnia.com.ar 16 de marzo de 2006.
- Hieronymus J. (1882). *Plantae Diaphoricae Florae Argentinae*. Edit. Peuser. Buenos Aires, Argentina.
- Hister C, Laughinghouse H, Da Silva C, Dorow T, Tedesco S (2009) Evaluation of the antiproliferative effect of infusions and essential oil of *Aloysia gratissima*. *Pak J Biol Sci* 12(24): 1581-4.
- Montenegro Brusotti J, Bassols G. y Gurni A. (2004). Estudio morfo-anatómico de dos variedades de *Aloysia gratissima* (Gill. et Hook) Troncoso (Verbenaceae). Abstract P-33. VIIIº Simposio Argentino y XIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 2-6 de agosto de 2004. Buenos Aires, Argentina.
- Oliva M, Will I, Ordoñez L, García Ovando H. Y Demo M. (2001). Estudio comparativo del efecto antimicrobiano de extractos crudos vegetales y quinolonas. Abstract P-115. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 8-11 de abril de 2001. Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina).
- Ragonese A. y Milano V. (1984) Vegetales y Sustancias Tóxicas de la Flora Argentina. En: *Enciclopedia Argentina de la Agricultura y Jardinería*. 2ª. Ed. Edit. Acme, Buenos Aires. Pp. 256-257
- Ricciardi G, van Baren C, Di Leo Lira P, Ricciardi A. y Bandoni A. (2002). El aceite esencial de *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.) Tronc. de la Provincia de Corrientes. Abstract n° 6. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. 8-10 de mayo de 2002. Buenos Aires, Argentina.
- Ricco R, Portmann E, Wagner M, Reydes C, Gurni A, Llesuy S, Carballo M (2010) Survey on polyphenols, antioxidant activity and genotoxicity on argentinean species of *Lippia* and *Aloysia* (Verbenaceae) *Blacpma* 9 (5): 388-396.
- Saadi L, Jiménez M, Romero C, Sánchez A. y Tonn C. (1999). Estudio químico de *Aloysia gratissima*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. Abstract P-35. El Canelo de Nos, San bernardo (Chile). 23-26 de octubre.
- Scarpa G. (2002). Plantas empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. *Dominguezzia* 18 (1): 1-15.
- Schiuma G. (1997). Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. *Anales de Saipa* 15: 13-19.
- Soler E, Dellacasa E y Moyna P. (1986). Composition of *A. gratissima* leaf essential oil. *Phytochemistry* 25 (6): 1343-1345.
- Toursarkissian M. (1980). *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur, Buenos Aires, Argentina.
- Zeni A, Zomkowski A, Dal-Cim T, Maraschin M, Rodrigues A, Tasca C (2011) Antidepressant-like and neuroprotective effects of *Aloysia gratissima*: investigation of involvement of L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. *J Ethnopharmacol* 137(1): 864-74.
- Zeni A, Zomkowski A, Maraschin M, Tasca C, Rodrigues A. Evidence of the involvement of the monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Aloysia gratissima*. *J Ethnopharmacol*. 2013; 148(3):914-20.

Cepa caballo

Nombre Científico: *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *cepa caballo, abrojo chico, abrojito, pegote* (Argentina), *cachurrera menor, cadillo menor y floraria* (España), *espina de perro, arrancamoños* (Bolivia, Perú), *Juan Alonso, yerba de Alonso* (Perú), *clonqui, clonque* (Chile).

Portugués: *espinho de carneiro, carrapicho de carneiro, carrapicho de Santa Helena, carrapicho bravo, espinho-de-carneiro.*

Inglés: *spiny cocklebur, spiny clot-bur, bathurst bun, spanish thistle.*

Sinonimia: *Acanthoxanthium spinosum* (L.) Fourreau., *Xanthium catharticum*

Kunth. Xanthium spinosum var. heterocephalum Widder. *Xanthium spinosum var. inerme* Bel.



Resumen

La cepa caballo (*Xanthium spinosum* – Asteráceas) es originaria de las zonas cálido-templadas de Sudamérica, aunque también se encuentra muy difundida en Europa. El uso popular le atribuye fundamentalmente propiedades coleréticas, laxantes suaves, cicatrizante de heridas, antiinflamatorias y diuréticas. Si bien es una especie muy empleada en Sudamérica, hasta el momento son muy pocos los estudios científicos realizados, destacando especialmente su actividad sobre sistema digestivo. La presencia de antraquinonas justificaría su actividad sobre aparato digestivo, en especial el efecto laxante conferido por la medicina popular.

Summary

Spiny clot-bur (Xanthium spinosum – Asteraceae) is a shrub native to South America, although at present it can also be found in certain regions of Europe. Popularly, this species is used in the treatment of several ailments, mainly as a choleric, laxative, wound healing, anti-inflammatory and diuretic agent. In spite of its importance in ethnomedicine, only a few pharmacological studies have been performed for this plant, although some results validate its use in the treatment of digestive disorders. The presence of anthraquinones could justify, to a certain extent, its use as a laxative.

Descripción botánica

Planta anual, caracterizada por presentar una altura de hasta 60 cm, provista de un tallo erecto con espinas trifurcadas de color amarillo. Las hojas son alternas, lanceoladas, con pecíolos cortos, ápice agudo y márgenes enteros o provistos de un par de lóbulos en la base. Los capítulos florales son unisexuados, presentándose los masculinos en forma de espigas terminales, y los femeninos por un involucro cerrado, ovoideo, cubierto de espinas en forma de gancho con dos picos superiores, por donde asoman los estilos de sus dos únicas flores. Florece desde principios de verano hasta principios de otoño (Alonso Paz et al., 1993; Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

La cepa caballo es originaria de las zonas cálido-templadas de Sudamérica, estando muy difundida en Europa, creciendo entre los 1.800 y 3.200 metros s.n.m., especialmente en suelos modificados, baldíos, potreros, a la vera de caminos, terrenos cultivados, setos y arceros. En Argentina llega hasta las provincias de Neuquén y Río Negro, mientras que en Uruguay es una maleza extendida en todo el país (Lahitte et al., 1998).

Agrotecnología del cultivo

Por ser una maleza, no se ha desarrollado el cultivo de esta especie. El suelo requiere gran cantidad de material orgánico rico en nitrógeno (hojas), o terre-

nos arcillosos. Los ejemplares silvestres se recolectan en verano ya sea con hoz, machete o motoguadaña. Para el secado a la sombra se necesitan 7-8 días. Una vez seca, se troza a máquina a cizalla y se envasa en saco de polipropileno. En 8 horas se pueden recolectar 80-90 kg, siendo el rendimiento verde-seco del 27% (Schiuma, 1997).

Parte utilizada

Tallos y hojas. Ocasionalmente la raíz, la cual debe ser recolectada en los meses de marzo a abril.

Historia

El término *Xanthium* proviene del griego y significa *amarillo*, en alusión al color de sus espinas. Precisamente en la antigüedad se conocía como *Xanthium* a algunas plantas de flores amarillas. Sin embargo los capítulos femeninos de esta planta aplicados en la cabeza tornan rubia la cabellera, de ahí que podría atribuirse también a este hecho la denominación genérica (Lahitte et al., 1998). La denominación *clonque* por parte de los mapuches chilenos hace referencia al carácter espinoso de esta maleza. Los nativos sudamericanos utilizaban la *cepa caballo* como diurética y protectora hepática. Se difundió a Europa a través de Portugal, de ahí que se la llamó en principio *Xanthium lusitanicum spinosum* (Alonso, 2004). En el siglo XVIII comenzó a cultivarse en Portugal y en Montpellier (Francia). Hieronymus en 1882 refería usos antipalúdicos, emolientes, antihelminticos y diuréticos. Lallemand en 1894 agregó empleos como antihemorroidal y purgante. En 1941, y tras volver de un paseo por el campo con su perro, el ingeniero suizo George de Mestral, descubrió lo complicado que resultaba desenganchar de sus pantalones y del pelaje de su perro las flores de ceja caballo. Eso dio pie a la invención del Velcro (sistema de dos felpas que permiten cerrarse en contacto mutuo).

Usos etnomedicinales

El uso popular le atribuye fundamentalmente propiedades coleréticas, hepáticas, laxantes suaves, cicatrizante de heridas, antiinflamatorias, diuréticas. A tales fines se emplea la raíz en forma de infusión o las partes aéreas, incluso colocándolas en el tradicional mate (Uruguay, Argentina, sur de Brasil). Otros usos menos difundidos hacen referencia a su empleo como antiespasmódico, anticonceptivo, antidisentérico y antifebril. También se indica la planta entera como antiséptico y en cataplasmas para los dolores de cabeza y erupciones cutáneas. Las raíces en infusión como antimarialárico. (Alonso, 2004; Alonso Paz et al., 1993; Amorín y Orfila, 1972; Lahitte et al., 1998; Roig, 2001; Bader et al., 2013)

En el noroeste argentino aconsejan la toma del cocimiento de la raíz tres veces al día en casos de tos convulsa, y de una taza de té en ayunas, en caso de cólicos en los niños (Pérez de Nucci, 1988). En la provincia argentina de Río Negro con los frutos torrefactados preparan una bebida similar al café. La etnia Pilagá de Formosa (Argentina) prepara una decocción con las hojas como tratamiento de afecções venéreas, mientras que la etnia Guaraní de Paraguay emplea la decocción de la hierba entera contra la malaria (Filipov, 1997; Scarpa, 2004).

En Ecuador se emplean las semillas y la raíz como diuréticas, antiinflamatorias y antisépticas en afecções de garganta y vías urinarias. Tradicionalmente lo contraindican en las mujeres porque podría perjudicar su fecundidad. Las semillas machacadas se infunden a razón de 100 g/l de agua, en cambio las raíces, en base a 100 g en medio litro de agua. En Bolivia, además de sus usos tradicionales, se recomienda en casos de blenorragia y en enfermedades del bazo, ovario, huesos y riñones. A tales fines emplean la infusión de las hojas o el cocimiento de la raíz. También recomiendan masticar las hojas contra los dolores dentales, y hacer gárgaras con la decocción de las hojas con sal para aclarar la voz antes de cantar, así como para disminuir la inflamación en casos de faringitis y amigdalitis. Al ser conocido como colerético, la medicina popular boliviana recomienda las flores en infusión contra la ictericia. En el norte de Potosí, se emplea como depurativo de la sangre.

En el Perú, el cocimiento se recomienda en todas las afecciones hepáticas y del estómago, en la retención de orina, en la blenorragia y contra las enfermedades del bazo, riñón y ovarios (Soukup, 1986). En las Islas Canarias, emplean las partes aéreas para tratar desórdenes hepáticos, estados febriles, como diurético y antidisentérico (Gupta, 1995). En el sur de Italia la decocción de las semillas tiene uso como antidiarreica (Palmese et al., 2001).

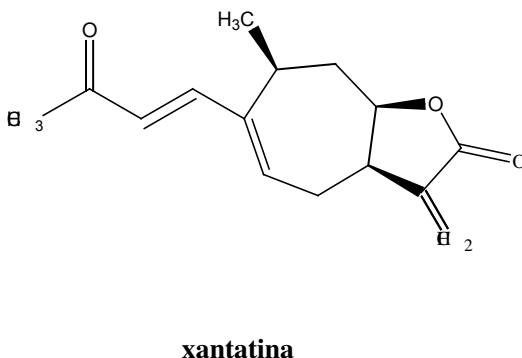
Otros usos

En Perú lo utilizan para desodorizar la carne “abombada”.

Constitución química

La mayoría de los estudios fitoquímicos (Abdallah et al., 1984; Abdei Mogib et al., 1991; Chiriguí et al., 2003; Metwally et al., 1974; Piacente et al., 1996; Prieto et al., 1974; Salinas et al., 1996; 1998; 1999; Bader et al., 2013) se realizaron en extractos de la planta entera, y en los mismos se menciona la presencia de los flavonoides (en estado de glicósidos) *pendulina*, *jaceina*, *centaurina*, *xantoestrumarina* (*análoga a la dasticina*), *queracetina* y *patuletina*, áci-

dos fenólicos (ácidos cafeico y cumarínico), lactonas sesquiterpélicas (xantatina, xantinina, stizalicina, acetato de douglanina, santamarina, dihidrosantamarina, reynosina, solstitialina, ziniólido y su éster daucánico) y otros compuestos incluyendo antocianidinas, triterpenoides, antraquinonas (reína, ácido crisofánico, emodina), alcaloides, taninos, escualeno, xantanol, ácidos grasos (frutos), isoxantanol, vainillina, esencia (trazas), alcaloides (trazas), ácido linoleico (semillas) y una saponina cuya genina es el ácido oleánico (presente en la raíz) y el azúcar la ramnosa. En el extracto metanólico de la parte aérea se aislaron las lactonas sesquiterpélicas xanthumina y deacetilxanthumina, mientras que en el extracto etanólico de parte aérea se identificaron los fitoesteroles *b-sitosterol* y *estigmasterol*. En el extracto acético de los frutos fueron identificados ácidos grasos (Klecakova-Karlickova J y Jahodar L., 2005).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *cepa caballo* es una especie muy empleada en medicina popular. No obstante, son muy pocos los estudios científicos realizados, destacando especialmente su actividad sobre sistema digestivo. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Acción sobre el sistema digestivo: En pruebas de excreción biliar, el extracto acuoso de las partes aéreas al 5% demostró en ratas un efecto similar a la droga de referencia (ácido taurocólico). En administración conjunta con un extracto acuoso de *mastuerzo* (*Coronopus didymus*) se observó un aumento de la motilidad intestinal en conejos (Sosa et al., 2000). En tanto, por medio de hidrólisis ácida (O-glicósidos) se aislaron de la parte aérea tres geninas: *reína*, ácido *crisofánico* y *emodina*; mientras que por hidrólisis oxidativa (C-glicósidos) se obtuvo una genina: *emodina*. La presencia de antraquinonas justificaría su actividad sobre aparato digestivo, en especial el efecto laxante atribuido por la medi-

cina popular (Salinas et al., 2000a).

Actividad antimicrobiana: Los extractos etanólicos y acuosos demostraron actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* y *Klebsiella pneumoniae*, bajo control con *gentamina* y *nistatina* (Fernández et al., 1996). Asimismo, el ziniólido en forma aislada presenta un efecto acaricida y antibacteriano débil frente a *Micrococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Gupta, 1995). En cambio, un estudio efectuado con ejemplares de Argentina, no halló actividad antimicrobiana *in vitro* en los extractos acuosos de las hojas contra *S. aureus*, *E. coli*, y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993). Se observó actividad moderada *in vitro* contra el virus de VIH para el extracto acuoso, con un índice terapéutico igual a 50. En cambio, los extractos orgánicos no presentaron actividad antiviral en este ensayo (Abdel-Malek et al., 1996). El ziniólido y el xantanol también se mencionan como compuestos con una débil actividad antibacteriana y acaricida (Rios et al., 1987).

Oncología experimental: El extracto acuoso administrado por vía intraperitoneal en ratas demostró actividad antitumoral en la leucemia experimental P-388, señalándose a las lactonas sesquiterpélicas: *xantinina*, *stizalicina* y *solstitialina* como las responsables de dicha actividad (Bhakuni et al., 1976; Naidenova et al., 1988).

Actividad antiinflamatoria: El ácido oleánico presentó experimentalmente actividad antiinflamatoria (Salinas et al., 2000b). En un estudio realizado en ratas con inflamación inducida por *trementina*, la administración oral del extracto acuoso de *X. spinosum* a dosis de 75 y 150 mg/kg, produce un efecto antiinflamatorio significativo, incluso superior (dosis de 150 mg/kg) al evidenciado por 0,417 mg/kg de *indometacina* (Castañeda y Lázaro, 1997). Extractos crudos de la raíz demostraron actividad antiinflamatoria por medio de inhibición de las enzimas 5-LOX (CI50 = 10 µg/ml), COX-1(CI50 = 50 µg/ml), y 12-LOX (CI50 = 170 µg/ml). El ziniólido, uno de los compuestos aislados de la raíz, demostró inhibir la producción del factor NFkB bajo inducción por forbol (Bader et al., 2013).

Actividad diurética: Los flavonoides presentan acción antiséptica, emoliente y diurética *in vitro* (Salinas et al., 1996). Respecto a la actividad diurética, la misma fue constatada en ratas a partir del decocto de partes aéreas en dosis de 125 y 150 mg/kg. Con la primera dosis el efecto fue similar a hidroclorotiazida (2 mg/kg), en cambio la segunda dosis demos-

tró un efecto superior (Vallejos, 1998). La estructura química de la *saponina* aislada hace presuponer una actividad diurética de la misma.

Otras acciones de interés: Entre los primeros trabajos experimentales realizados en animales de laboratorio, se observó que el extracto acuoso de las hojas (0,25 mg/ml) inhibe la degradación de insulina (William *et al.*, 1959). A su vez, el extracto acuoso de las partes aéreas reduce el consumo de oxígeno en homogenatos de mitocondrias hepáticas y renales (Petcu *et al.*, 1981).

Toxicología - Efectos adversos

En dosis normales es una planta bien tolerada. La medicina popular señala que dosis altas de esta planta pueden provocar estados depresivos y anti-conceptivos. De acuerdo con el bioensayo de *Artemia salina*, la DL₅₀ del extracto etanólico de partes aéreas fue de 72,96 mg/ml mientras que la DL₅₀ del decocto alcanzó 0,10 mg/ml. De acuerdo con estos resultados, el empleo del decocto no traería

problemas de toxicidad (Vallejos, 1998). Se ha señalado que esta planta puede resultar tóxica para el ganado porcino, obino y bovino (Kingsbury, 1964). Como toda especie de la familia de las Compuestas, la *cepa caballo* puede provocar cuadros alérgicos en personas sensibles (Brinker, 1998).

Contraindicaciones

No administrar durante el embarazo y lactancia debido a la presencia de alcaloides, aunque su tenor en la planta es sumamente bajo.

Status legal

Los frutos, hojas y raíz se encuentra dentro del listado de plantas aprobadas para uso humano en Bolivia (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: La raíz al 5%, las partes aéreas al 2% y las semillas al 10%. En cualquiera de los casos se administran 2-3 tazas diarias (Alonso Paz *et al.*, 1993; Villar López y Villavicencio Vargas, 2000).

Referencias

- Abdallah A, Ehashidy E, Ghazy N. Xanthanolides from *Xanthium spinosum*. Phytochemistry 1984; 23: 85 (1984).
- Abdei Mogib M, Dawidar A, Metwally M, Abou Elzahb M. Xanthanolides from *Xanthium spinosum* L. Phytochemistry 1991; 30: 3461-3462.
- Abdel-Malek S, Bastien J, Mahler W, Jia Q, *et al.* Drug leads from the Kallawaya Herbalists of Bolivia. 1. Background, Rationale, Protocol and Anti-Hiv Activity. J Ethnopharmacol. 1996; 50: 157-166.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Facultad de Bioquímica, Montevideo, Uruguay: Fin de Siglo, 1993.
- Amorín J, Orfila E. *Xanthium spinosum* L. Maleza utilizada en la medicina popular argentina. Revista de la Facultad de Agronomía. 3^a Época. 1972; 48: 155-169.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 119-128.
- Bader A, Giner R, Martini F, Schinella G, Ríos JL, Braca A, Prieto J. Modulation of COX, LOX and NFkB activities by *Xanthium spinosum* L. root extract and ziniolide. Fitoterapia 2013;91:284-9.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, *et al.* Screening of Chilean plants for anticancer activity. Lloydia 1976; 39: 225-243.
- Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. Oregon: Eclectic Medical Pub, 1998.
- Castañeda J, Lázaro M. Análisis cualitativo de los fitoconstituyentes de *Xanthium spinosum* L. y el efecto antiinflamatorio del extracto acuoso en *Rattus rattus* var. *albinus* comparado con indometacina. Tesis Bach. Farmacia Universidad Nacional de Trujillo, Perú, 1997.
- Chiriguí L, Tita I, Radu S, Capitanescu C. Content of metals in the seeds of *Xanthium spinosum* and *Xanthium italicum*. Fitoterapia 2003; 74: 168-169.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 35-74.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andrés Bello: Cáceres A (Ed.). CYTED, 2000.
- Giraoult L. Kallawayas. Curanderos itinerantes de los Andes. La Paz: UNICEF, 1987; 472-3.

- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia) CYTED. UNESCO, 1995.
- Kingsbury J. Poisonous plants of the United States and Canada. Prentice-Hall Inc, New Jersey, 1964.
- Klecakova-Karlickova J, Jahodar L. *Xanthium spinosum* L.--a phytochemical study. Ceska Slov Farm. 2005; 54: 141-144.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Metwally A, Khafagy S, El-Naggars. Phytochemical investigation of *Xanthium spinosum* L. Pharmazie. 1974; 29: 415-417.
- Naidenova E, Kolarova Pavlova F, Popov D. Isolation and obtaining of sesquiterpene lactones with antitumor properties. L Doklavy Bolgorskoi Akademii Nauk. 1988; 41: 105-106.
- Palmese M, Uncini Manganelli E, Tomei P. An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia) Fitoterapia. 2001; 72: 619-643.
- Pérez de Nucci A. La Medicina tradicional del Noroeste argentino. Buenos Aires: Del Sol, 1988.
- Petcu P, Andronescu E, Bedoleanu D, Borza V. Phytobiochemical studies on *Xanthium spinosum* L. Biochimie 1981; 24: 85-90.
- Piacente S, Pizza C, De Tommasi N, De Simone F. Sesquiterpene and diterpene glycosides from *Xanthium spinosum*. Phytochemistry 1996; 41: 1357-1360.
- Prieto J, Martini F, Bader A, Braca A, et al. Identification of a 5-LOX inhibitor from *Xanthium spinosum* L. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-056. Barcelona, España, 8-12 sept 2003.
- Ríos J, Recio M, Villar A. Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. J Ethnopharmacol. 1987; 21: 139-152.
- Roig F. *Flora Medicinal Mendocina*. Mendoza (Argentina): Universidad Nacional de Cuyo, 2001.
- Salinas A, Barcia C, López de Ruiz R, Ruiz S. Antraquinonas del *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist. 1º Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú, 27-30 sept 2000a. Abstract P-105.
- Salinas A, Barcia C, López de Ruiz R, Ruiz S. Saponinas del *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist. 1º Congreso Internacional Fito 2000. 27-30 sept 2000. Lima, Perú. Abstract P-95.
- Salinas A, López de Ruiz R, Ruiz S. Aislación de lactonas sesquiterpénicas de *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. 23-26 oct 1999. Abstract P-59.
- Salinas A, de Ruiz R, Ruiz S. Estudio Fitoquímico del *Xanthium spinosum*. X Congreso de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. La Plata, Argentina. Abstract 1996; 30.
- Salinas A, de Ruiz R, Ruiz S. Esteroles, flavonoides y lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Xanthum spinosum*. Acta Farm Bonaer 1998; 17 (4):297-300.
- Scarpa G. Medicinal plants used by the Criollos of Northwestern Argentine Chaco. J Ethnopharmacol. 2004; 91: 115-135.
- Schiuma G. Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. Anales de Saipa 1997; 15: 13-19.
- Sosa A, López de Ruiz R, Fusco M, Barcia C, et al. Estudio farmacológico preliminar de infusiones de *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist (Asteraceae) y de *Coronopus didymus* (SM). 1º Congreso Intrnacional Fito 2000. 27-30 sept 2000. Lima, Perú. Abstract P-157.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Vallejos M. Bioensayo de la toxicidad de *Xanthium spinosum* L. en *Artemia salina*. Tesis Bach. Farmacia Universidad Nacional de Trujillo, Perú, 1998.
- Villar M, Villavicencio Vargas O. Manual de Fitoterapia. Lima: Es-Salud, 2000.
- William R, Martin F, Henley E, Swanson H. Inhibitors of insulin degradation. Metabolism 1959; 8: 99-113.

Cina cina

Nombre Científico: *Parkinsonia aculeata* L.

Familia: Leguminosae.

Nombres populares:

Español: *cina cina, espina de Jerusalén, palo verde, brea del agua, sauce espinoso, garabato, retamo rojo* (Méjico), *espinillo, cuji extranjero, yabo zuliano, pino pino, retama, mata linda, chiguare* (Venezuela), *juncos marinos, junco de ciénaga y palo de rayo* (Cuba), *mataburro* (Perú).

Portugués: *espinho de Jerusalém, rosa-da-Turquia, sensitivo*.

Inglés: *Jerusalem thorn, horsebean, jelly bean tree, Mexican palo verde*.

Sinonimia: *Parkinsonia thornberi* M.E. Jones.



Resumen

Parkinsonia aculeata (Leguminosae) es una especie originaria de América del Norte, aunque en la actualidad se distribuye por todo el continente hasta el norte del Uruguay y Argentina. A pesar de su extenso uso en varias regiones del mundo, son pocos los ensayos que intentaron convalidar sus pretendidas bondades terapéuticas. En principio, puede afirmarse que algunos extractos de *cina cina* guardan una interesante actividad antibacteriana y antimicótica, en este último caso, frente a *Candida albicans*.

Summary

Although *Parkinsonia aculeata* (Leguminosae) is native to North America, at present it can be found throughout the American continent, down to Northern Uruguay and Argentina. Also known by the common name of thornbean, this is a widely used plant in popular medicine. However, only a few pharmacological studies have focused on this species, in particular in the field of microbiology and its effects against *Candida albicans*.

Descripción botánica

Árbol o arbusto de 4-8 m de altura, semicaducifolio, con tronco breve, de 30-45 cm de diámetro, ramas espinosas de trayecto tortuoso, color verde; provistas de tres espinas por nudo; corteza lisa, pardo oscura a verdegrisácea. Copa muy amplia, aparasolada, suelta y hemisférica, formada por numerosas ramas intrincadas divergentes, con follaje colgante. Hojas bipinnadas muy tenues, verde claras a grisáceas, de 15-35 (máximo 50 cm), originadas a partir de la axila de una espina, de unos 16 mm, que a su vez va rodeada por 2 espinas estipulares recurvadas; cada pina es glabra, herbácea y está formada por 30-90 hasta 150 folíolos distanciados, caducos, alternos, oblanceolados o elípticos, de 1-12 mm de largo por 0,5-1,5 mm de ancho. El raquis primario es aplanado y subpersistente (Cabrera, 1967; Lahitte y Hurrell, 1999; Macaya, 1999).

Flores hermafroditas, de 1-1,5 cm y 2,3 cm de diámetro, agrupadas en racimos laxos axilares, gla-

bros, de 5-25 cm; pedicelos florales, de 1-1,2 cm, bracteolas caducas. Cálix de 5 sépalos imbricados, de 6-8 mm, glabros, aovado-oblongos. Corola con 5 pétalos, de aproximadamente 1 cm, anchamente ovados, cuatro de ellos amarillos, y el otro (superior) anaranjado-rojizo. Androceo de 10 estambres libres, de 1-2,5 cm, con los filamentos hirsutos en la base. Gineceo con ovario lineal, pubescentes, estilo oblicuo, de 2 cm, y estigma apical (Cabrera, 1967; Lahitte y Hurrell, 1999; Macaya, 1999).

En nuestro país florece en primavera y fructifica en verano. El fruto es una legumbre, de 3-15 cm de largo por 0,8 cm de ancho, péndula, pardo-rojiza, algo estrangulada y surcada y ligeramente elipsoidal con semillas en su interior. Estas son de color pardo o marrón verdoso, lineal-elípticas y comprimidas, de 1 cm de diámetro y en número de 1 a 8 (Cabrera, 1967; Lahitte y Hurrell, 1999; Macaya, 1999).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Parkinsonia* comprende unas 15 especies, distribuidas preferentemente en América y Sudáfrica. *Parkinsonia aculeata* sería originaria de América del Norte (desde California hasta La Florida) distribuyéndose por todo el continente hasta el norte del Uruguay y Argentina (Cabrera, 1967; Lahitte y Hurrel, 1999). En nuestro país se ubica en la región norte (noroeste, nordeste incluyendo la Mesopotamia) y centro (Santa Fe y Buenos Aires). También se ubica a esta especie en la región mediterránea (norte de África y sur de Europa), sudoeste de Asia, India y Pakistán, Oceanía e Islas del Pacífico (incluyendo las Galápagos). Suele crecer a orillas de ríos, ciénagas y terrenos húmedos, presentando un carácter invasor (Cabrera, 1967; Lahitte y Hurrel, 1999).

Agrotecnología del cultivo

La *cina cina* se multiplica por semillas preferentemente escarificadas. Es de crecimiento rápido, prefiriendo suelos poco exigentes en climas cálidos, pero exigente en climas templado-fríos. Es una especie muy resistente al frío, aunque no soporte heladas extremas. También resiste bien las sequías, podas drásticas y suelos anegados. Dado su crecimiento poco erecto, conviene cultivarla en viveros. Debido a las numerosas espinas que posee, es peligroso plantarlo en zonas de paseos o plazas, a menos que se le corten las ramas más bajas con periodicidad (Starr *et al.*, 2003; Vora, 1990). Es aconsejado utilizarlo de manera aislada donde pueda mostrar toda su belleza en floración (Macaya, 1999). Las ramas jóvenes suelen ser parasitadas por el hongo *Phoma vicentiana* Speg (Starr *et al.*, 2003).

Usos etnomedicinales

Se le reconocen algunos usos medicinales, a partir de la infusión de hojas, flores y frutos, como antifebril y antipaludíco (Carrizo *et al.*, 2002; Lahitte y Hurrel, 1999). También se utiliza la decocción de la corteza (al 20%) y flores como tónico amargo y febrífugo. La raíz en infusión (0,2%) como orexígeno y en convalecencia de niños (Mereles y Degen, 1997). Los Tobas usan la decocción de las hojas como antirreumático (Martínez Crovetto, 1964). En tanto, la decocción de las ramas se emplea en casos de dismenorrea. La infusión de las hojas también se indica como orexígeno y contra la esterilidad. En Norteamérica la infusión de hojas, semillas y/o flores se recomienda como antidiabético, en tanto la infusión de las hojas como antiepileptico, sudorífero y abortivo (Adame y Adame, 2000; Lahitte y Hurrel, 1999; Lorenzi y Abreu Matos, 2002). En el Brasil, se utiliza la corteza de la raíz como antipirético, sudorífero, diurético, y hepático (Mors *et al.*, 2000), en

tanto en el noreste de este país emplean la infusión de las semillas torradas y molidas para tratar anemias y cuadros asténicos (César, 1956).

Otros usos

Se utiliza para formar cercos vivos y para retener terraplenes. También es considerada especie melífera, en tanto que su corteza se emplea como leña y pasta de papel. Las semillas machacadas se utilizan para espolvorear el pan (Lahitte y Hurrell, 1999; Villafuerte, 1984).

Historia

Desde antiguo se la empleó como cerco vivo. En Argentina, Hieronymus mencionó su empleo en fiebres intermitentes. El nombre genérico es dedicado a John Parkinson, botánico inglés del siglo XVI-XVII. El nombre de especie *aculeata*, proviene del latín, y significa *espinoso*, debido a las espinas que posee. La denominación *retamo rojo* hace alusión al parecido de esta especie con un arbusto perteneciente al género *Bulnesia*, de flores amarillas y conocido con el mismo nombre. El nombre inglés *horsebean* alude a la posibilidad de emplear las vainas como forraje de emergencia (Lahitte y Hurrell, 1999; Roig, 2001).

Parte utilizada

Hojas y corteza.

Composición química

Planta entera: Se identificaron saponinas en los tallos foliáceos y raíces (Domínguez *et al.*, 1918). También triterpenoides y flavonoides (Meera *et al.*, 1999; Rajaram y Janardhanan 1991; Souza, 1985), parkintina (flavanona), esteroides y aminoácidos (Alí *et al.*, 1998; 2005; Rajaram y Janardhanan 1991; Souza, 1985). Ali *et al.* (2005) reportaron la presencia de parkintina, una nueva flavanona en las hojas. En tallos se aisló glicerol- β -butanoato- α , α' -dipentanoato, β -sitosterol, glicerol- α -heptanoato- κ - β -octanoato, β -sitosteril- β -D-glucósido y sucrosa (Meera *et al.*, 1999).

Frutos: scutellareina-7- β -rutinósido (Shafiullah Parveen *et al.*, 1994).

Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron ensayos en humanos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antibacteriana: Estudios *in vitro* demostraron actividad bactericida de los extractos hidroalcohólicos de partes aéreas frente a *Staphylococcus*

aureus y *Sarcinia lutea* (Bhakuni *et al.*, 1974). Por su parte, tanto el extracto hexánico como el metanólico de las partes aéreas (concentración de 400 µg/ml) demostraron *in vitro* actividad inhibitoria moderada frente a *Bacillus cereus* (53% y 55%) y *Escherichia coli* (41,58% y 38,86%), respectivamente. El extracto metanólico demostró una buena actividad inhibitoria (70,40%) del crecimiento de *Salmonella typhi*, moderada frente a *Proteus mirabilis* y nula frente a *S. aureus*. El extracto hexánico demostró buena actividad inhibitoria (63%) frente a *Pseudomonas aeruginosa*, escasa frente a *S. typhi* y *Shigella sonii*, y nula frente a *Corynebacterium diphtheriae* y *Proteus mirabilis*. Los controles *ampicilina* y *rifampicina* demostraron una mayor potencia inhibitoria en todos los casos, con excepción de *rifampicina* en comparación con *S. typhi* (67,85%) (Ali *et al.*, 1999).

Actividad antimicótica: El extracto hexánico demostró escasa actividad inhibitoria frente a *Microsporum canis* y nula frente a *Trichophyton longifuses*, *T. mentagrophytes*, *T. simii*, *Fusarium solani*, *Macrophomina phaseolina*, *Rhizoctonia solani*, *Pseudallescheria boydii* y *Candida albicans*. En cambio, el extracto metanólico resultó altamente eficaz frente a *Aspergillus niger* (93,60%), *Pseudallescheria boydii* (80,98%) y *Candida albicans* (72,56%). La misma fue moderada frente a *Microsporum canis* (66,90%) y débilmente eficaz frente a *T. schoenleinii*, *Fusarium solani* y *Macrophomina phaseolina* (Ali *et al.*, 1999).

Otras acciones de interés: Algunos estudios en animales efectuados con extractos hidroalcohólicos de las partes aéreas demostraron efectos hipotensores arteriales, antiespasmódicos y depresores del S.N.C. (Rao *et al.*, 1979; Souza Brito, 1996). Estudios en animales efectuados en Brasil constataron actividad antiinflamatoria (Souza, 1985) y febrífuga (Dhawan, 1977). También se observó actividad antidiabética en ratas aloxanizadas tratadas por vía oral con una fracción acuosa soluble de las partes aéreas (dosis de 125 o 250 mg/kg durante un período de 16 días) (Leite *et al.*, 2007). El efecto fue comparable al observado para la *insulina*, droga utilizada como referencia. Un estudio posterior de este mismo gru-

po de investigadores (Leite *et al.*, 2011) determinó que el extracto hidroetanólico de las partes aéreas de *P. aculeata* (125 y 250 mg/k, vía oral) producen efectos hipoglucemiantes en ratas normales y diabéticas (por inducción con aloxano). En el grupo de ratas diabéticas se observó una significativa reducción de los niveles de glucosa tanto en sangre como en orina, junto a un descenso en los niveles de urea y triglicéridos, comparado al grupo control. Finalmente, un estudio efectuado en cultivos de células de cáncer de mama humano no arrojó efectos inhibitorios para los extractos de *cina cina* (Jacobo Salcedo *et al.*, 2011).

Efectos adversos y tóxicos

Se menciona que el exceso de *nitratos* observado en algunos ejemplares puede producir toxicidad (Barnard, 1996; Kingsbury, 1964). El mecanismo de acción tóxico estaría determinado por la reducción de los nitratos a nitritos a través de la flora intestinal, los cuales se combinan con la *hemoglobina* para generar *metahemoglobina*, alterando así el transporte de oxígeno. Por su parte, los *nitritos* contribuyen a generar *nitrosaminas*, reconocidos agentes de promoción tumoral (Alfonso *et al.*, 1993).

En casos de intoxicación en animales, se trata con solución de *azul de metileno*, oxigenoterapia, transfusiones sanguíneas, antibióticos de amplio espectro (vía oral) y en casos crónicos, se complementa con vitaminas A, D y E. La anatomía patológica de animales intoxicados muestra congestión general de órganos, con petequias y equimosis. La sangre se observa muy oscura, como "alquitranada" (Alfonso *et al.*, 2000).

Contraindicaciones

Teniendo en cuenta su uso popular como abortivo, se aconseja no consumir infusiones o decociones con ninguna parte de la planta durante el embarazo (Adame y Adame, 2000).

Formas galénicas

Decocción: Al 20% a partir de la corteza.

Infusión: 2 cucharadas d ehojas en 150 cc. de agua caliente. Tomar 2-3 tazas al día

Referencias

- Adame J, Adame H. Plantas curativas del Noreste mexicano. Distrito Federal (México): Castillo, 2000.
- Alfonso H, Fuentes V, Marrero E. Plantas tóxicas del trópico y subtropical. La Habana: Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), 1993.
- Alfonso H, Tablada Pérez R, Quesada Pastor N, Carballo Velázquez N, et al. Plantas Tóxicas. La Habana: Capitán San Luis, 2000.
- Ali M et al. Antimicrobial screening of some Caesalpiniaceae. Fitoterapia June 1999; 70: 299-304.
- Ali M, Ahmed F, Pervez M, Azhar I, Ibrahim S. Parkintin: a new flavanone with epoxy-isopentyl moiety from *Parkinsonia aculeata* Linn. (Caesalpiniaceae). Nat Prod Res. 1998; 23: 145-150.
- Ali M, Ahmed F, Pervez M, Azhar I, Ibrahim S. Parkintin: a new flavanone with epoxy-isopentyl moiety from *Parkinsonia aculeata* Linn. (Caesalpiniaceae). Nat Prod Res. 2005; 19: 53-56.
- Barnard S. *Parkinsonia aculeata* (horsebean); plant may contain toxic levels of nitrates. Harmful & Poisonous Plants. Reptile Keeper's Handbook. Reprinted by permission of author and Krieger Publishing Company, Malabar (FL), 1996; 167-184.
- Bhakuni D et al. Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. Llodya 1974; 37: 621-632.
- Cabrera A. Flora de la provincia de Buenos Aires. Piperáceas a Leguminosas. Tomo IV, parte III. Buenos Aires: Inta, 1967.
- Carrizo E del V, Palacio M, Roic L, Lucas D. (2002) Plantas de Uso Medicinal en la flora de los alrededores de Santiago del Estero. *Dominguezzia* 17.
- César G. Curiosidades de Nossa Flora. Recife: Imprensa Oficial de Recife, 1956; 357-359.
- Dhawan B. Screening of Indian plants for biological activity. VI. Indian J Exp Biol. 1977; 15: 208-19.
- Domínguez J, Molino F, Galelli X. Contribución al estudio de la composición química de las plantas argentinas. Serie IV. Primera Contribución. Instituto de Botánica y Farmacología. Buenos Aires, Argentina. 1918; 39: 1-12.
- Jacobo-Salcedo M del R, Alonso-Castro A, Salazar-Olivio L, Carranza-Álvarez C, et al. Antimicrobial and cytotoxic effects of Mexican medicinal plants. Nat Prod Commun 2011; 6(12): 1925-8.
- Kingsbury J. Poisonous Plants of the United States and Canada. New Jersey, Prentice-Hall Inc, 1964.
- Lahitte H, Hurrell J. Árboles Rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999; 86-87.
- Leite A, Araújo T, Carvalho B, Silva N, et al. *Parkinsonia aculeata* aqueous extract fraction: biochemical studies in alloxan-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2007; 111: 547-52.
- Leite e A, Araújo T, de Melo Carvalho B, Maia M, de Menezes Lima V. Characterization of the Antidiabetic Role of *Parkinsonia aculeata* (Caesalpiniaceae). Evid Based Complement Alternat Med pii: 692378. Epub 2010 Sep 19 2011.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. *Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas*. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.
- Macaya J. Leguminosas arbóreas y arbustivas cultivadas en Chile. Chloris Chilensis Año 2. Nº 1 1999. <http://www.chlorischile.cl>
- Martínez Crovetto R. Estudios etnobotánicos. I. Nombres de las plantas y su utilidad según los indios tobas del este del Chaco. Bonplandia. 1964; 1: 279-233.
- Meera M et al. Phytochemical investigation of *Parkinsonia aculeata* L. Indian J Pharm Sci. 1999; 61: 315-316.
- Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal. Parodiana. 1997; 10: 75-89.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
- Rajaram N, Janardhanan K. Studies on the underexploited tree pulses, *Acacia catechu* Willd., *Parkinsonia aculeata* L. and *Prosopis chilensis* (Molina) Stunz: Chemical composition and antinutritional factors. Food Chemistry 1991; 42: 265-274.
- Rao M et al. Chemical and pharmacological investigation of *Parkinsonia aculeata*. Indian Drugs 1979; 17: 43-46.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo, Ediunc, 2001.
- Shafiullah P, Kamil, M, Ilyas M. Isolation of 4',5,6-trihydroxy-7-O-beta-rutinoylflavone (scutellarein 7-O-beta-rutinoside) from the flowers of *Parkinsonia aculeata* Linn. J Chemical Res.S 1994; 320-321.
- Souza Brito A, Souza Brito A. Medicinal Plant Research in Brazil: data from Regional and National Meetings En: Balick M, Elisabetsky E, Laird S (Eds.). Medicinal Resources of the Tropical Forest. Biodiversity and its Importance to Human Health. New York: Columbia University Press, 1996; 386-401.
- Souza P. Constituientes químicos e triagem farmacológica de *Parkinsonia aculeata* L. Universidade Federal de Paraíba. João Pessoa. Disertação de Mestrado. 1985.
- Starr F, Starr K, Loope L. *Parkinsonia aculeata*. United States Geological Survey. Biological Division. Haleakala Field Station. Maui, Hawaii. Jan 2003.
- Villafuerte C. Diccionario de árboles, arbustos y yuyos en el Folclore argentino. Buenos Aires: Plus Ultra, 1984.
- Vora R. Plant communities of the Santa Ana National Wildlife Refuge, Texas (USA). Texas J. Science 1990; 42: 115-128.

Clavel del aire

Nombre Científico: *Tillandsia usneoides* L.

Familia: Bromeliaceae.

Nombres populares:

Español: *clavel de aire, flor de aire, barba de monte, cabello de ángel, barba de viejo* (Argentina) *barba de capuchino* (Perú), *heno, paixtle, paiste* (México), *peluca* (Chile), *musgo español* (España).

Portugués: *barba de velho, barba de pau*.

Inglés: *spanish moss, graybeard, air carnation*.

Otros: *Luft nelken* (alemán), *ceillet d'air* (francés), *payun-mamell* (mapuche), *cacha suncja, cotataura, inti suncja, millmahina, saccropa, ucushpa hueclan, etc* (quechua y otras lenguas indígenas), *paxtli, tacali* (México).

Sinonimia: *Renealmia usneoides* L., *Strepsia usneoides* (L.) Nutt. ex Steud., *Tillandsia aéranthos* (Loisel.) L.B. Sm., *T. bryoides* Griseb. ex Baker emend. L.B. Sm., *T. capillaris* R. & P. fma. *virescens* (R. & P.) L.B. Sm., *T. crinita* Willd. ex Beer, *T. filiformis* Lod. Cat. ex Schult.f., *T. pendula* Lort. Lauvain ex. Schult.f., *T. recurvata* (L.) L., *T. trichoides* Kunth., *T. xiphioides* Ker. Gawl.



Resumen

Con el nombre de *clavel del aire* se reconocen a varias especies epífitas pertenecientes al género *Tillandsia*. De usos folclóricos muy variados en todo el continente americano, no surge una indicación precisa que pueda posicionar a las diferentes especies para su recomendación medicinal. Es probable que los estudios preliminares llevados a cabo en el área de diabetes – y cuyos resultados han sido promisorios – generen un interés científico que permita en el futuro llevar a cabo ensayos clínicos dada la importancia mundial de esta afección.

Summary

Spanish Moss is the vernacular name used to identify several epiphytes belonging to the genus *Tillandsia*. A wide and unspecific range of medicinal indications has been attributed to these plants throughout the American continent. However, some preliminary and pre-clinical studies have shown that the extracts and isolated compounds could be promising agents in the treatment of diabetes, a fact that could encourage future clinical trials given the global significance of this medical condition.

Descripción botánica

El género *Tillandsia* se caracteriza por tener sépalos erectos, rígidos e imbricados. Pétalos libres, con uñas conniventes. Estambres libres; filamentos filiformes. Ovario súpero; estilo filiforme; estigmas cortos, abiertos. Fruto cápsula alargada. Semillas con largos pelos en sus extremos. Hierbas epífitas o saxícolas con hojas ensiformes, estrechas, enteras y flores en espigas terminales simples o compuestas, raramente solitarias. *T. usneoides* se caracteriza por ser una plantas sin raíces; tallos largos, filiformes, colgantes, con hojas esparcidas de hasta 2 cm de long.; flores solitarias, cortamente pedunculadas; brácteas floríferas glabras en los bordes y con pelos escamosos en el dorso; sépalos de 7 mm de long; pétalos amarillentos (Cabrera y Zardini, 1978).

Distribución geográfica - Ecología

Según Cabrera y Zardini (1978) existen cerca de 400 especies en América cálida. Es una planta epífita, que se distribuye por todo el continente americano, desde el sudeste de los Estados Unidos hasta la Argentina, aunque en la Amazonía es muy pocofrecuente. En nuestro país es muy común sobre todo en el delta del río Paraná, en las cercanías de la ciudad de Buenos Aires. Suele comportarse como invasora de especies arbóreas cultivadas en parques, plazas, calles y montes ribereños.

Agrotecnología del cultivo

Por ser una especie que crece como un parásito de árboles en las zonas boscosas y riberas de los ríos, se ha desarrollado muy poco su cultivo. En Argentina *T.*

aëranthos es la especie de este género más cultivada con fines ornamentales (Lahitte *et al.*, 1997). La planta vive unos quince años, originando una docena de esquejes con los cuales puede reproducirse la planta. Se riega una vez por semana y cuando la temperatura supera los 12°C se colocarán los plantines o macetas al exterior; caso contrario, si la temperatura es inferior a 12°C, se guardará en interior. El aprovechamiento del clavel de aire está regulado en México por diferentes normas que establecen algunos criterios legales a los que se debe someter el aprovechamiento de este producto. La norma establece que para su aprovechamiento, no se debe derribar o dañar a las especies-hospedantes, ni aprovechar este producto en aquéllas especies que sirven como refugio permanente de especies de fauna silvestre (Procymaf, 2004).

Usos etnomedicinales

En Argentina tiene uso como antihemorroidal, colagogo y astringente (Arambarri y Mandrile, 1997; Roig F., 2001). Algunas *Tillandsias* de la provincia de Córdoba han sido señaladas para el abordaje de diversas afecciones cardíacas, para lo cual preparan infusiones en dosis de 4-5 g por taza (Venator, 1952). Otras *Tillandsias* de la provincia de San Juan (*T. pedicellata* (Mez) Castellanos y *T. pusilla* Gill.), conocidas como barba de la peña, tienen indicación como cicatrizantes de heridas externas, a partir de la aplicación de la planta externa machacada y triturada (Bustos *et al.*, 1996). En Brasil se recomienda para el reumatismo, hemorroides, hernia e inflamaciones del hígado (Mors *et al.*, 2000).

En el Perú, Soukup (1986) indica que es usada con buenos resultados en forma de cocimiento contra el reumatismo. En Puno, toman la infusión para combatir enfermedades del pulmón, del corazón e hígado. Su uso en baños calientes como sedativa o calmante, para recuperar las fuerzas perdidas y conciliar el sueño. También refieren que "ahuyenta" las pulgas y otros insectos; mitiga los dolores de espalda y riñones, y machacada con manteca se usa contra hemorroides. En México el cocimiento de la planta tiene fama contra la epilepsia infantil, como expectorante, en dolor de muelas (buches) y astringente. Por vía externa, en casos de quemaduras (Martínez, 1993; Adame y Adame, 2000). En el sur de los EE.UU., la infusión de la planta entera es utilizada en el tratamiento de diabetes (Witherup *et al.*, 1995).

Otros usos

Como en el caso de otras epifitas, *T. usneoides* absorbe el agua y nutrientes necesarios para sobrevivir en forma directa, ya sea desde la atmósfera a través de la precipitación o deposición de partículas, o bien desde los organismos hospedantes. Es por ello

que a estas plantas se las utiliza como indicadores o monitores biológicos de contaminación ambiental, en particular en lo que respecta a la determinación de niveles de contaminación atmosférica (Pignata *et al.*, 2002). Por otro lado, la planta completa se macerá y de ella se extraen cerdas, las cuales se usan para llenar asientos (Procymaf, 2004).

Historia

El nombre genérico *Tillandsia* es en honor al médico y botánico sueco Elías Tillands, profesor de medicina en Abo, Finlandia, en el siglo XVII (Lahitte *et al.*, 1997). El nombre de una de las especies (*aëranthos*) deriva del griego *aer* = aire y *anthos* = flor. Hyeronimus en 1887 y R. Acosta en 1907, ya hacían referencia al empleo de esta especie como antihemorroidal (Toursarkissian, 1980). Los indios Tobas y Vilelas emplearon especies de este género con fines medicinales, denominándoles *dapiché nadagué* (Toba) o *kis (l)é aj-rakés* (Vilela).

Parte utilizada

Se utiliza la planta entera.

Composición química

Planta entera: Compuestos sulfurados incluyendo *allicina*, *allil propil disulfuro*, *ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico* y *timidina*. También los *cicloartanos* de cadena corta *27-nor-cicloartano-3,25diona*, *24,25,26,27-tetra-nor-3-oxo-cicloartano-23-ol* y *25,26,27-trinor-3-oxo-cicloartano-24-al* (Weber *et al.*, 1952; Cabrera y Seldes, 1997). Otro *cicloartano*, el *3,4-seco-cicloartano*, fue aislado e identificado por métodos espectroscópicos como *dimetil 3,4-seco-cicloart-4(29),24E-dieno-3,26-dioato* (Cabrera *et al.*, 1995). También fueron identificados varios *esteroles* y *triterpenos*, incluyendo *cicloeu-calenol*, *24-metilenecicloartanol*, triterpenos del grupo de los *cicloartanos*, *campesterol*, *stigmasterol*, *colesterol*; como así también las *betaínas glicinebetaína* y *trigonellina* (Adrián-Romero y Blunden, 2001).

En *T. usneoides* se identificaron *saponinas* (Chifa y Ricciardi, 2001) y en *T. recurvata* la flavona *5,3'-di-hidroxi-6,7,8,4'-tetrametoxiflavona*, *1,3-di-O-cinamoilglicerol* y un etiléster de *ácido cafeico* (De Queiroga *et al.*, 2004).

Del análisis de raíz, tallo y hoja de *T. aëranthos*, se comprobó la presencia de *compuestos fenólicos*. En tanto en las mismas partes de *T. recurvata* se identificaron *compuestos flavónicos* (Arambarri y Mandrile, 1997).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

No se llevaron a cabo estudios farmacológicos de importancia para esta especie. Sin embargo, algu-

nos resultados preliminares permiten suponer que *T. usneoides* podría ser de interés como agente hipoglucemiante. Los estudios se resumen a continuación:

Acción hipoglucemiante: En un estudio realizado por Medon *et al.* (1985) se observó que los extractos acuoso y etanólico de *T. usneoides* (500 mg/kg, i.p.) producen un efecto hipoglucemiante significativo en ratas, del orden de 11% y 9%, respectivamente. El extracto acuoso demostró máxima actividad a los 4 y 7 días de tratamiento. Sobre la base de estos resultados, se llevó a cabo el fraccionamiento bioguiaido de un extracto metanólico utilizando el test de *Artemia salina*, el cual condujo a la identificación de ácido cítrico, ácido succínico, ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico (HMG), y una flavona como principios citotóxicos presentes en la planta. El compuesto HMG demostró en un modelo *in vivo* con ratones, actividad hipoglucemiante de manera dosis dependiente, produciendo una disminución del orden de 42% con una dosis de 250 mg/kg, i.p. Su mecanismo de acción estaría relacionado con la actividad de la enzima HMG-CoA-lisasa (Witherup *et al.*, 1995). Con respecto al compuesto HMG, vale la pena destacar que es una sustancia que también actúa como agente hipolipemiante, reduciendo los niveles elevados de colesterol, triglicéridos, beta-lipoproteínas y fosfolípidos en sangre. Su mecanismo de acción parecería estar relacionado con la inhibición de las vías metabólicas que conducen a la conversión del acetato, en 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA y a la biosíntesis de colesterol (Windholz y Budavari, 1983).

Otros: Se observó actividad antimicrobiana *in vitro* (Webber *et al.*, 1952; Wald, 1945) y actividad estrogénica (Feurt y Fox, 1952), aunque no se determinó

cuáles serían los principios activos en ambos casos. También se observó actividad analgésica *in vivo* en el ensayo de contorsiones por ácido acético para un extracto etanólico de la planta entera al 50%, administrado por vía oral a una dosis de 1 g extracto/kg (Costa *et al.*, 1989). Los *cicloartanos* presentes en *T. usneoides*, demostraron *in vitro* actividad citotóxica y anti-HIV, por lo que podrían estar involucrados en la actividad antimicrobiana descrita (Cabrera *et al.*, 1997). Los extractos diclorometano, etilacético y n-butanólico evidenciaron activiral inhibitorio frente al Herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1) cepa 29R aciclovir resistente. En cambio, el mismo extracto no mostró actividad frente al virus de la polio tipo 2 (Andriguetti *et al.*, 2005).

Efectos Adversos - Toxicidad

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con esta especie. No han sido referenciados, desde el punto de vista etnomédico, efectos adversos a través del consumo oral o por aplicación externa de las diferentes especies de *Tillandsia*.

Contraindicaciones

Ante la falta de datos que aseguren su inocuidad durante el embarazo y lactancia, se recomienda no consumir extractos de estas especies en dichas circunstancias.

Formas Galénicas

Infusión: Si bien no hay una dosificación clara o precisa para estas especies, la literatura consultada hace mención a dosis de planta entera a razón de 4-5 g/taza (Venator, 1952) ó las flores al 1% (Parker, 1982).

Referencias

- Adame J, Adame H. Plantas curativas del Noroeste mexicano. Distrito Federal (México): Castillo. 2000; 189.
- Adrián-Romero M, Blundena G. Betaine distribution in the Bromeliaceae. Biochemical Systematics and Ecology 2001; 29: 305-311.
- Andriguetti-Fröhner C, Sincero T, da Silva A, Savi L, et al. Antiviral evaluation of plants from Brazilian Atlantic Tropical Forest. Fitoterapia 2005; 76(3-4): 374-8.
- Arambarri A, Mandrile E. *Tillandsia* sp. (Bromeliaceae). Anatomía y Etnofarmacología. 2º Congreso Mundial de Plantas Medicinales y Aromáticas. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-475.
- Atallah A, Nicholas H. Triterpenoid and steroid constituents of Florida spanish moss. Phytochemistry. 1971; 10: 3139-3145.
- Bustos D, Tapia A, Feresin G, Ariza Espinar L. Ethnopharmacobotanical survey of Bauchazeta district, San Juan Province, Argentina. Fitoterapia 1996; 67 (5): 411-415.
- Cabrera G, Gallo M, Seldes A. A 3,4-seco-cycloartane derivative from *Tillandsia usneoides*. Phytochemistry 1995; 39: 665-666.
- Cabrera G, Seldes A. Short side-chain cycloartanes from *Tillandsia usneoides*. Phytochemistry. 1997; 45: 1019-1021.
- Cabrera A, Zardini E. Manual de la Flora de los alrededores de Buenos Aires. Buenos Aires: Acme, 1978; 175.
- Chifa C, Ricciardi A. Saponinas en especies epífitas usadas en etnomedicina en el Chaco argentino. X Simposio Latinoamericano y VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. 8-11 abr 2001. Comodoro Rivadavia, Argentina. Abstract P-49.
- Costa M, Di Stasi L, Kirizawa M, Mendacolli S, et al. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of Sao Paulo. Part II. J Ethnopharmacol 1989; 27: 25-33.
- De Queiroga M, de Andrade L, Chagas Florêncio K, Fátima Agra M, et al. Chemical constituents from *Tillandsia recurvata*. Fitoterapia 2004; (3-4): 423-425.
- Feurt S, Fox L. The pharmacological activity of substances extracted from Spanish moss, *Tillandsia usneoides*. J A Pharm Assoc. 1952; 41: 453-454.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano J, Jankowski L, et al. Plantas de la Costa. Buenos Aires: LOLA, 1997; 144-145.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. 6 ed. Distrito Federal (México): Botas, 1993; 474.
- Medon P, Broughton S, Keller W. Fed Proc. 1985; 44: 882-896.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000; 92.
- Parker J. Mil plantas medicinales de la República Argentina y América del Sur. Buenos Aires: Caymi, 1982; 84-85.
- Pignata M, Gudino G, Wannaz E, Pla R, et al. Atmospheric quality and distribution of heavy metals in Argentina employing *Tillandsia capillaris* as a biomonitor. Environ Pollut. 2002; 120 (1):59-68.
- Procymaf. Especies con usos no maderables en bosques de ncino, pino y pino-encino. 2004. Ministerio de Agricultura de México. www.semarnat.gov.mx
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo, EDIUNC, 2001; 59-60.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986; 402.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 17-18.
- Venator C. Flora Cordobesa. Plantas medicinales, aromáticas y tintóreas de la Provincia de Córdoba. Tomo I. Córdoba: Flor del Inca, 1952.
- Wald J. The antibiotic action of *Tillandsia usneoides* (Spanish moss). Proc Soc Exptl Biol Med. 1945; 59: 40-41.
- Webber M, Lauter W, Fook P. A preliminary phytochemical study of *Tillandsia usneoides* (Spanish moss). J Am Pharm Assoc. 1952; 41: 230-235.
- Windholz M, Budavari S. The Merck Index. 10 ed. New Jersey: Merk & Co, 1983; 826.
- Witherup K, McLaughlin J, Judd R, Ziegler M, et al. Identification of 3-hydroxy-3-methylglutaric acid (HMG) as a hypoglycemic principle of Spanish moss (*Tillandsia usneoides*). J Nat Prod. 1995; 58: 1285-1290.

Cola de caballo

Nombre Científico: *Equisetum giganteum* L.

Familia: Equisetaceae.

Nombres populares:

Español: *cola de caballo, chicote de fraile, piuo, pigo* (Toba).

Portugués: *cavalinha, cavalinho, cola de cavalo, lixa vegeta.* (Brasil).

Inglés: *horsetail.*

Sinonimia: *Equisetum martii* Milde, *E. ramosissimum* Kunth, *E. xylochaetum* Mett.



Resumen

Equisetum giganteum (Equisetáceas), comúnmente conocida como *cola de caballo*, es un arbusto que se encuentra ampliamente distribuido en las zonas cálidas de Centro y Sudamérica. Muy común en las riberas y zonas pantanosas de la región, desde el punto de vista medicinal se emplea la infusión de los tallos como astringente, antidiarreico, diurético, cicatrizante, emenagogo y en el tratamiento de cálculos renales. Si bien la falta de estudios farmacológicos no permite validar la mayoría de los usos medicinales referidos, existen suficientes evidencias científicas que justifican el uso de esta especie como agente diurético.

Summary

Equisetum giganteum (Equisetaceae), also known by the locally as horsetail, is a widely distributed Central and South American shrub. Easily found in riverbanks and swampy terrains, the infusion of the aerial parts is highly reputed as an astringent, anti-diarrhoeic, diuretic, cicatrizant, and emmenagogue agent, among others. Although little research has been performed in order to validate most of the medicinal uses attributed to this plant, there seems to be good pharmacological evidence that could justify, at least partially, the use of horsetail as a diuretic agent.

Descripción botánica

Subarbusto robusto, perenne y rizomatoso, de textura áspera al tacto debido a la presencia de sílice en las células epidérmicas. Tallo erecto de hasta 3 m de alto, verde, articulado, hueco, estriado longitudinalmente y con ramas verticiladas. Cada tallo mide entre 5-15 mm de diámetro, y contiene un número variable de carenas, ásperas o lisas; estomas hundidos, ubicados en 2-6 hileras. El rizoma es de color negro-violáceo, desprovisto de sílice y carenas. Las hojas son escamosas y se encuentran reducidas a pecíolos soldados que forman una vaina membranácea alrededor de los nudos. Los estróbilos son cilíndricos u ovoidales, asentando sobre el eje principal, aunque más frecuentemente sobre los extremos de las ramas laterales. Caracterizan por ser sésiles, apiculados, 10-15 mm de largo, con 6-8 esporangios, o también mayores (de hasta 25 mm de largo) en cuyo caso asentando sobre tallos jóvenes (Cabrera, 1968).

Distribución geográfica - Ecología

Esta especie, que es la que mayores dimensiones alcanza en el género, se distribuye en las zonas cálidas de Centro y Sudamérica. Crece en lugares pantanosos, inundados y en bosques de ribera, a veces también en zonas serranas. En Argentina se encuentra en las provincias de Tucumán, Catamarca, La Rioja, Córdoba, Mendoza, Chaco, Corrientes, Entre Ríos y Buenos Aires. Habita desde los 150 a 2.500 metros de altura. Otras especies que crecen en Argentina son: *E. bogotense* Kunth, desde la provincia de Chubut hasta Jujuy y *E. pyramidale* G. en las provincias del centro y este de la Argentina. (Marzocca, 1997)

Agrotecnología del cultivo

Se cultiva con fines ornamentales en alrededores de lagos o lagunas. Es aprovechada a partir de la recolección de ejemplares silvestres. La mejor época para su recolección es febrero-abril. Se corta con

machete a una altura de 50 cm dejando algunos nudos con ramas y ramitas con hojas. El secado se hace a la sombra sobre bandejas portátiles, siendo el tiempo de secado entre 10-15 días a una temperatura ambiente de 32°C. En 8 horas de trabajo se pueden recolectar alrededor de 100 kg, siendo el rendimiento verde-seco del 29%. Hay que tener en cuenta que la *cola de caballo* trozada es más higroscópica que otras plantas secas trozadas (Schiuma, 1997). Existen indicios de sobre-recolección en el área centro-oeste de la provincia de Córdoba, que pueden hacer peligrar su subsistencia. La planta se multiplica por rizomas y por esporas, las que se ubican en sacos en el ápice de los tallos fértiles. Esos esporos dan lugar a un prótalo, femenino o masculino según el sexo del esporo, muy pequeño, visible al microscopio, de color verde. El prótalo femenino fecundado da origen al equiseto adulto (Herbotecnia, 2004).

Parte utilizada

Los tallos y ramas verdes estériles; no se emplean las ramas fértiles (Alonso, 2004; Soraru y Bandoni, 1974).

Adulterantes

No son frecuentes. Por el contrario, *E. giganteum* suele ser sustituto de *E. arvense* (Amorín, 1977). En ocasiones, en el noroeste de Argentina se verificaron confusiones en la recolección de esta especie con otras morfológicamente similares (*Ephedra breana* y *Aphyllocladus spartoides*). Estudios micrográficos en los que se aplicaron técnicas de disociación leve y fuerte, permitieron realizar un cuadro comparativo donde se destacan los siguientes caracteres diferenciales: células epidérmicas raquímorfas y células oclusivas con estriaciones en *E. giganteum*; estomas hundidos y abundantes fibras delgadas en *E. breana*; presencia de pelos lanosos, gotas lipídicas y miembros de vaso con colas en sus extremos en *A. spartoides* (Vignale y Gurni, 2000).

Historia

Su nombre popular deriva del asignado en la época medieval a la especie *E. arvense* a la cual se la conoció como “cauda equina” debido a la forma similar de sus tallos con la cola de los equinos (del latín *equus* = caballo y *setum* = cola). El término *giganteum* hace referencia a su tamaño, el mayor entre los diferentes *Equisetum*. Hieronymus (1882) refería acerca de las tres especies que habitan el territorio argentino: “Se usan estas especies, que probablemente no son bien distintas, como diuréticos y astringentes para la gonorrhea, diarrea, etc.”

Usos etnomedicinales

En diversas regiones de América se emplea la infusión de las hojas con funciones medicinales muy diversas, entre ellas como astringente, antidiarreico, diurético, cicatrizante, hipotensivo, emenagogo y en el tratamiento de cálculos renales (Gupta, 1995). En Honduras se emplea popularmente como antianémico y analgésico muscular. La planta entera se utiliza en Venezuela en forma de cataplasmas sobre lesiones tumorales y en Perú como cicatrizante, emenagoga y para eliminar cálculos urinarios. Las hojas son empleadas en Brasil contra lesiones escrufulosas de piel y como abortivo. En Uruguay la decocción de las partes aéreas se recomiendan, además de los usos conocidos, contra disenterías y gonorrea (Gupta, 1995).

Las compresas hechas con esta especie se señalan en Arequipa como útiles para reducir hematomas y “chichones” en la cabeza (Marzocca, 1997). En Colombia aplican la decocción de partes aéreas contra la caída del cabello (Piñeros Corpas *et al.*, 1988). En Argentina suele añadirse a la *yerba mate* para mejorar el funcionamiento hepático, la diuresis y combatir enfermedades pulmonares. En el norte de Argentina, se emplea en forma de baños como analgésico (Vignale y Gurni, 2000). En Salta elaboran una pomada analgésica a partir de la parte aérea, mientras que la decocción interna sería útil como digestivo y antidiarreico (Pochettino y Martínez, 1998). En la región noroccidental del Chaco, preparan una decocción con sus tallos, junto a los de *Cissampelos pareira* y la parte aérea de *Heliotropium elongatum*. Se ingiere contra trastornos hepáticos (Scarpa, 2002).

Otros usos

Además de las propiedades medicinales descriptas, los tallos duros son utilizados para pulir madera y metales, gracias a la presencia de *silicio* y sus derivados. Por otra parte, la *cola de caballo* es apropiada para implantar en lugares descartados por muy húmedos y puede también ser muy útil para sostener bancos arenosos.

Constitución química

Se reportó la presencia de esteroides, compuestos fenólicos (derivados del ácido clorogénico, cafeico y tartárico), alcaloides (0,01-0,2%), flavonoides glucosilados (*apigenina*, *quercetina* y *kaempferol-7-glucósido*), taninos y ácido aconítico (Gupta, 1995; Lazcano, 1988). Recientemente fueron identificados los compuestos fenólicos *quercetin-3-O-(caffeo-I)-glucósido* y *3-hidroxihispidin-3,4'-di-O-glucósido* (Francescato *et al.*, 2013). Estudios químicos indican la presencia de algunos compuestos comunes a

otros equisetos, como el *β-sitosterol*, derivados del *silicio* (Erazo *et al.*, 1987), *cumarinas* (Jaretzky *et al.*, 1938) y derivados del *kaempferol* (Veit *et al.*, 1995). Se desarrolló un método de HPLC con el fin de cuantificar compuestos fenólicos en medicamentos herbarios a base de *Equisetum*, así como en extractos crudos, y que por lo tanto es de gran utilidad tanto en control de calidad como en el desarrollo de estudios quimiotaxonómicos (Veit *et al.*, 1995). Utilizando dicho sistema se determinaron las diferencias en las concentraciones fenólicas existentes en las distintas partes de la planta. Posteriormente fue desarrollado un método de análisis cualitativo por HPLC para la obtención de un perfil característico de flavonoides utilizando como estándares: *ácido cafeico*, *ácido clorogénico*, *hiperósido*, *isoquericitrina* y *rutina* (Aquila *et al.*, 2006).

El contenido en *ácido salicílico* puede alcanzar hasta un 10% de su peso seco. También se identificaron los siguientes compuestos: *saponósidos* (equisetonósido 5%), *ácido equisético* (*ácido aconítico*), *ácido málico*, *ácido oxálico*, *ácido ascórbico* (63,5 mg%), *acilglicéridos* de *ácidos esteárico*, *oleico*, *linoleico* y *linolénico*; *galuteolina*, *luteolina*, (Duke, 1987; Mandrile *et al.*, 1991).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad diurética: La actividad diurética de extractos de *E. giganteum* (y *E. bogotense*) fue confirmada en ratones (Parada, 1990; Pérez Gutiérrez *et al.*, 1985; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 1992). Por ejemplo, el extracto clorofórmico de la planta entera de ejemplares provenientes de México y Guatemala, demostró actividad diurética en dosis de 50 mg/kg en el ratón y 1.0 g/kg en ratas. Dicho efecto fue considerado similar al demostrado por *hidroclorotiazida*, en relación a la excreción de sodio, potasio y cloro (Pérez Gutiérrez *et al.*, 1985). Una infusión al 10% de *E. bogotense* (especie nativa muy relacionada) demostró actividad diurética significativa ($P < 0.05$), además de no mostrar efectos secundarios de importancia (Lemus *et al.*, 1996). En contraposición, el extracto acuoso de *E. giganteum* por vía oral resultó negativo como diurético en ratas (Cáceres *et al.*, 1987). Un estudio clínico llevado a cabo en Colombia sobre 16 mujeres con diagnóstico de tensión premenstrual y edemas, mostró la eficacia de una combinación de extractos acuosos de *E. giganteum* y *estigmas de maíz* (*Zea mays*), arrojando los siguientes resultados desde un punto de

vista sintomatológico: 37% excelente, 48% bueno, 7% regular y 8% nulo (Piñeros Corpas *et al.*, 1988).

Aparato osteoarticular: Debido a su alto contenido mineral, sobre todo de *sílice*, la cola de caballo está indicada en el reforzamiento del tejido conjuntivo de sostén, lo cual la posiciona como coadyuvante tanto en procesos reumáticos como en osteoporosis. Debe recordarse que el *sílice* contribuye a la formación de los *glucosaminoglicanos*, elementos vitales para el metabolismo y desarrollo de huesos y cartílagos (Alonso, 2004).

Apote nutricional: El *sílice* desempeña un papel importante en la fisiología del *equiseto*, ya que se constituye en su elemento de sostén y protección, colaborando en la disposición de los fosfatos orgánicos (Saint, 1980). Entre las numerosas propiedades que este mineral le brinda al ser humano se citan: su rol benéfico en la síntesis del colágeno y su papel en la consistencia y dureza de estructuras tales como huesos, tendones, uñas, pelos, córnea, esclerótica, tráquea, cartílagos, etc. Mantiene también las paredes elásticas de las arterias ejerciendo una comprobada acción antiateromatoso contra la deposición lipídica, sobretodo en la arteria aorta, disminuyendo los niveles de LDL colesterol (Alonso, 2004; Loeper *et al.*, 1979).

Otras acciones de interés: Tanto la tintura hidroalcohólica como la infusión no demostraron actividad inhibitoria frente a *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Anesini y Pérez, 1993; Cáceres *et al.*, 1987). Tampoco se observó actividad antifúngica (Portillo *et al.*, 2001). La infusión de *E. giganteum* no demostró, en dosis de 750 y 1000 mg/k, actividad antiinflamatoria en ratas en un modelo experimental de inflamación por caolín (Echeverría, 1992). Estudios experimentales demostraron que la fracción etilacética de *E. giganteum* posee la capacidad de potenciar la actividad del factor de crecimiento neurítico (nerve growth factor-NGF), a la vez que incrementa el número de conexiones neuronales en los cultivos (Li *et al.*, 1999). Otro estudio demostró que los extractos producen un efecto ambivalente sobre cultivos de células linfoblastoideas tipo MT-2 T, generando por un lado toxicidad y por el otro capacidad de protección, frente a la infección del virus VIH de inmunodeficiencia humana (Abdel-Malek *et al.*, 1996).

Toxicología - Efectos adversos

No existen informes que indiquen toxicidad de *E. giganteum* en humanos. Se ha mencionado que los

alcaloides presentes en *E. arvense* pueden inducir una acción anticolinérgica y oxitólica. Teniendo en cuenta la similitud de componentes químicos entre *E. arvense* y *E. giganteum*, se recomienda evitar su suministro durante el embarazo (Peris *et al.*, 1995). Al igual que ocurre con *E. arvensis*, su consumo puede ser tóxico para los animales, ya que se ha visto que el ganado que se alimenta de esta especie sufre rasgaduras mecánicas en sus vísceras digestivas sumado a cuadros de disentería (Pérez Arbeláez, 1990). La gran cantidad de sílice que contiene sumado a la presencia de algunos alcaloides, puede generar falta de coordinación de movimientos, pérdida de peso, pulso lento, hipotermia y ocasionalmente diarrea. Por su parte, la presencia de la enzima *tiaminasa* demostró descomponer la vitamina B1 o *tiramina*, lo cual trae aparejado trastornos nerviosos y motores en los animales (Ragonese y Milano, 1984).

Contraindicaciones

No se reportaron para *E. giganteum* hasta el momento. Tomando en cuenta algunos reportes sobre efectos oxitócos de *E. arvense*, se evitará su sumi-

nistro durante el embarazo, hasta tanto obtener datos de inocuidad en dicha circunstancia.

Precauciones

Pacientes hipotensos, especialmente en el verano, deberán abstenerse de tomar productos que contengan cola de caballo.

Status legal

Las autoridades sanitarias de Argentina, a través de la Resolución nº 2673 de ANMAT, reconocen el empleo medicinal de las partes aéreas estériles de *E. giganteum* y *E. arvense*, tanto para uso oral como tópico. En Chile reconocen el empleo medicinal humano de las ramas de *E. bogotense* (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Se toma en cuenta la posología recomendada por la Comisión "E" de Alemania para *E. arvense*. (Blumenthal *et al.*, 1998).

Infusión: 6 g/día, repartido en 2-3 tomas.

Uso Externo: 10 g/l en forma de compresas o lavados.

Referencias

- Abdel-Malek S, Bastien J, Mahler W, Jia Q, *et al.* Drug leads from the Kallawaya herbalists of Bolivia. 1. Background, rationale, protocol and anti-HIV activity. *J Ethnopharmacol.* 1996; 50: 157-166.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Amorin J. Guía Taxonómica de Plantas Medicinales de la República Argentina. *Rev Fcia.* 1977; 119: 15-24
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol* 1993; 39: 119-128.
- Aquila S, Stolar G, Conforti P, Spegazzini E, *et al.* Parámetros micrográficos y cromatográficos para una monografía de "cola de caballo" *Equisetum giganteum*. *Rev Fitoterapia* 2006; 6 (S1): 123.
- Blumenthal M (Ed.). The Complete German Commission E Monographs. Texas (EE.UU.): ABC Ed., 1998.
- Cabrera A. *Flora de la Provincia de Jujuy*. Buenos Aires: Inta Pterodófitas, 1968.
- Cáceres A, Girón L, Martínez A. Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J Ethnopharmacol* 1987; 19: 233-245.
- Erazo S, García R, Latorre I. Especies autóctonas chilenas usadas en medicina popular. *Anales Real Academia de Farmacia.* 1987; 53: 296-301.
- Francescato L, Debenedetti S, Schwanz T, Bassani V, Henriques A. Identification of phenolic compounds in *Equisetum giganteum* by LC-ESI-MS/MS and a new approach to total flavonoid quantification. *Talanta.* 2013; 105:192-203.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre productos naturales y fitoterápicos. Convenio Andrés Bello (Colombia): A. Cáceres (Ed.). Programa CYTED, 2000.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hieronymus G. *Plantae Diaphoricae Florae Argentineae*. Buenos Aires: Kraft, 1882.
- Jaretzky R, Brutwieser K, Neuwald F. Diuretic experiments with silicic acid and silicic acid drugs on rats. *Archives Pharmacetics.* 1938; 276: 552-559.
- Lazcano C. Estudio fitoquímico de *Equisetum*. Tesis de grado de Químico-Farmacéutico. Facultad de Ciencias

- Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. 1988.
- Echeverría Y. Evaluación de la actividad antiinflamatoria in vivo de *Brassica oleracea* var. *capitata* (repollo), *Equisetum giganteum* (cola de caballo) y *Tridax procumbens* (hierba del toro). Tesis. Guatemala: Facultad de CCQQ y Farmacia. USAC. 1992; 56.
 - Lemus I, Garcia R, Erazo S, Peña R, Parada M, Fuenzalida M. Diuretic activity of an *Equisetum bogotense* tea (Platero herb): evaluation in healthy volunteers. J Ethnopharmacol 1996; 54: 55-58
 - Li P, Matsunaga K, Ohizumi Y. Enhancement of the nerve growth factor-mediated neurite outgrowth from PC12D cells by Chinese and Paraguayan medicinal plants. Biol Pharm Bull. 1999; 22: 752-755.
 - Loeper J, Lemaire A. Etude du silicium en Biologie animale et au cours de l'atherome. La Préss. Medicale 1979; 17: 74.
 - Mandrile E, Bongiorno de Pfirter G. Farmoplantas: Cola de Caballo. Bifase. 1991; 6: 6.
 - Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
 - Parada M. Evaluación de la actividad diurética de *Equisetum bogotense* (hierba de la plata) en voluntarios sanos. Tesis de grado de Químico-Farmacéutico. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. 1990.
 - Pérez Gutiérrez R, Yescas Laguna G, Walkowski A. Diuretic activity of Mexican *Equisetum*. J Ethnopharmacol 1985; 14: 269-272.
 - Piñeros Corpas J, García Barriha H, Montaña Barrera E. Extractos naturales de plantas medicinales. Bogotá (Colombia): Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Fdo. Ed. Universitario, 1988.
 - Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina: estudio etnobotánico en el departamento de Molinos (Salta). En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-1998. Buenos Aires: Científicas Americanas. 1998; 55-86.
 - Portillo A, Vila R, Freixa B, Adzet T, Cañigueral S. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. J Ethnopharmacol 2001; 76: 93-98.
 - Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. 2 ed. Tomo II. Fascículo 8-2. Buenos Aires: Acme, 1984; 47-48.
 - Saint P. La composition elementaire de quelques *Equisetum* medicinaux. Plant Médicin. Phytother. 1980; 14: 73-82.
 - Scarpa G. Plantas empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. Dominguezia. 2002; 18: 36-40.
 - Schiuma G. Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. Anales de Saipa 1997; 15: 13-19.
 - Schmeda-Hirschmann G, Loyola J, Sierra J, Retamal R, Rodriguez J. Hypotensive effect and enzyme inhibition activity of mapuche medicinal plants extracts. Phytotherapy Res. 1992; 6: 184 188.
 - Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular argentina. 1 ed. Buenos Aires: Albatros, 1978.
 - Veit M, Beckert C, Hohne C, Bauer K, Geiger H. Interspecific and intraspecific variation of phenolics in the genus *Equisetum* subgenus *Equisetum*. Phytochemistry 1995; 38: 881-891.
 - Vignale N, Gurni A. Especies equisetiformes utilizadas en medicina tradicional en la provincia de Jujuy (Argentina). Dominguezia. 2000; 17: 23-30.

Cola de quirquincho

Nombre Científico: *Huperzia saururus* (Lam.) Trevis.

Familia: Lycopodiaceae.

Nombres populares:

Español: *cola de quirquincho, pilliján, pata de lobo* (Argentina), *cóndor blanca, cóndor chica, cola de chancho* (Perú).

Inglés: *club moss*.

Quechua: *piccillan, cuchipa-chupan, huaminga*.

Sinonimia: *Lycopodium saururus* Lam; *L. andinum* Rosenst., *L. crassum* Humb. & Bonpl. Ex Willd.



Resumen

La *cola de quirquincho* (*Lycopodium saururus* - *Lycopodiaceae*) es una planta xerofítica que crece en las zonas andinas de Chile, Bolivia, Perú y Argentina. Si bien es una especie ampliamente reconocida como afrodisíaca por la medicina popular, en la actualidad también ha cobrado notoriedad por su posible papel benéfico en determinadas enfermedades neurológicas, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer y la Miastenia gravis, gracias a la probada actividad anti-colinesterásica de sus componentes. También jugaría un papel importante en los mecanismos de memoria y aprendizaje. Sin embargo, la supuesta actividad afrodisíaca sólo ha mostrado algunas evidencias *in vitro*, más específicamente en un modelo de vasodilatación en cuerpos cavernosos. No obstante, la potencial toxicidad de esta especie hace que su uso sea recomendado bajo supervisión profesional.

Summary

Lycopodium saururus (*Lycopodiaceae*) is a xerophytic plant easily found in the Andes of Chile, Bolivia, Peru and Argentina. Although widely reputed as an aphrodisiac agent, club moss has recently become of interest to scientists also due to its potential acetylcholinesterase effects in some neurological diseases such as Alzheimers disease, Miastenia gravis, and its action on memory and learning. However, the aphrodisiac properties of this species have only been partially proven in an *in vitro* assay using corpus cavernosum of guinea pigs. Due to the potential toxicity of club moss, this plant should only be used under medical supervision.

Descripción botánica

Planta herbácea, zérofita, perenne, con rizoma creciendo paralelo al suelo, de 10 - 30 cm de altura, con tallos erectos y cilíndricos que parten desde el rizoma, de aproximadamente 1 cm de diámetro. Trofófilos y esporófilos isomorfos, lineal lanceolados, dispuestos en forma imbricada y espiralada, cubriendo totalmente al tallo. Los esporófilos nacen en los dos tercios superiores de los tallos. Esporas iguales, esféricas (Ragonese A. & Milano V., 1984).

Argentina). En nuestro país la especie se encuentra formando masas compactas en las partes altas de las montañas del norte y centro (Tucumán, Salta, Catamarca, Córdoba, hasta Sierra de la Ventana en Provincia. de Buenos Aires). Crece en los matorrales y lugares rocosos, de las partes altas de las montañas (Ragonese y Milano, 1984; Ratera y Ratera, 1980).

Agrotecnología del cultivo

Por lo general la especie se aprovecha a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres. Se reproduce por medio de esporos y también por división de pies. Esta última es la forma más frecuente en pequeños cultivos comerciales. La recolección se realiza a fines de primavera (Herbotecnia, 2004).

Distribución geográfica - Ecología

Es una planta xerofítica cuya área de distribución se corresponde con el sur y este de África, Islas del Atlántico y América andina (Chile, Bolivia, Perú y

Parte utilizada

Toda la parte aérea de la planta. En las primeras ediciones de la USP se hace mención a las esporas de *Lycopodium clavatum* L., especie muy emparentada.

Historia

Su denominación popular está dada por la semejanza de la parte terminal de sus ramas con la cola del quirquincho (armadillos cuyo caparazón se emplea en la fabricación del instrumento musical conocido como *charango*). Debe su nombre a la forma de la terminación de sus ramas que asemeja la cola del quirquincho. Sobre esta especie a fines del siglo XIX Hieronymus (1882) hace la siguiente mención: “la cola de quirquincho tiene en sus efectos mucha semejanza con su aliado el *Lycopodium selago* L., y como éste es un emenagogo abortivo y muy fuerte purgante drástico, los habitantes de las sierras dicen que tiene también propiedades afrodisíacas, que excita apetitos desordenados y que hasta cura la impotencia en el varón y la esterilidad de la mujer”.

El Dr. M. Adrián aisló el alcaloide *pillijanina* y comunicó este hallazgo a la Academia de Ciencias de París el 7 de junio de 1886. Algunos años después, Adrián, Bardet y Blondel en “Nouveau Rèmedes” en 1886, publican un estudio botánico, químico y fisiológico sobre el *pilliján* y la *pillijanina*. Bardet, citado por Arata en 1891, autoexperimenta con la resina, verificando sus rápidas propiedades purgantes. Arata y Canzoneri en 1891 cristalizan la *pillijanina* asignándole la fórmula $C_{15}H_{24}N_2O$. Deulofeu y Laughe en 1942 aisan un alcaloide $C_{10}H_{15}N$: *Saurunina* y un segundo alcaloide cristalizado $C_{17}H_{26}NO_2$: *Sauroxina*, acercándose esta fórmula a la de Arata y Canzoneri (Herbotecnia, 2004).

Usos etnomedicinales

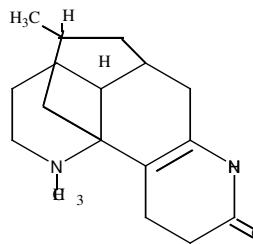
La bibliografía hace referencia al uso de la *cola de quirquincho* se emplea a nivel popular en Argentina, principalmente como afrodisíaco y en segunda instancia, como emético, abortivo, purgante y en afecciones de piel (Amorín, 1974; Andersen *et al.*, 1997).

Composición química

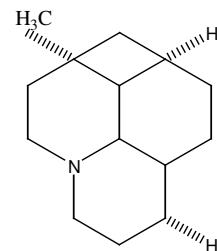
Partes aéreas: Los alcaloides quinolizídicos *clavolinina*, *licopodina*, *fawcetliina*, *pilijanina*, *acetifawcetliina* (Braekman *et al.*, 1974); los alcaloides del grupo licopodano *LS1*, *6-hidroxilicopodina*; los alcaloides del grupo flabellidano *saururina* y *sauroxina* (Deulofeu y De Langhe, 1942; Ortega *et al.*, 2001); y la *huperzina A* (trazas) (Ayer *et al.*, 1965; Deulofeu y De Langhe, 1942).

La *pilijanina* ($C_{15}H_{24}N_{20}$) tiene su punto de fusión a 64-65°C, y es rápidamente soluble en agua. Otros compuestos hallados incluyen *resina*, *peroxidasa*

y *sacarosa* (8%). De los extractos éter sulfúrico y acetato de etilo se aislaron compuestos *flavonoides* (Oberti y Juliani, 1967; Ortega y Cabrera, 1997). Del extracto acuoso se obtuvo una importante proporción de *hidratos de carbono* de P.M. intermedio (60%), *sulfatos* (21%) y *proteínas* (Ortega *et al.*, 2004). Entre los aminoácidos hallados en esta especie destacan: *ácido glutámico*, *alanina*, *arginina*, *glicina*, *glutamina*, *hidroxi-prolina*, *prolina*, *serina* y *treonina* (Vallejo *et al.*, 2005).



sauroxina



licopodano

Partes subterráneas: Se identificaron siete alcaloides que están presentes en las partes áreas: *sauroxina* (mayoritario 60%), *sauroína* (15%), *6-OH-licopodina* (13%), *N-demetsauroxina* (8%), *N-acetilcodina* (2%), *HS3* (1%) y trazas de *N-metillicodina* (Vallejo *et al.*, 2007b).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

No se realizaron estudios en humanos con esta especie. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad anticolinesterasa: Se ha determinado que el uso prolongado de esta especie puede generar algunos efectos adversos (ver Toxicidad y Efectos Adversos). Estos se asociarían en gran medida a un incremento en la actividad colinérgica, por lo que se pensó que ciertos alcaloides del género *Lycopodium* podrían tener ingerencia en una actividad inhibitoria sobre la *acetilcolinesterasa*. Al respecto, los alcaloides *huperzina A*, *huperzina B* y *metilhuperzinina* han sido señalados como potentes inhibidores de dicha enzima (Orhan *et al.*, 2003; 2004), preservando así los niveles de *acetilcolina* en el medio, de manera similar a la actividad producida por fibras colinérgicas. Este tipo de actividad resulta útil en enfermedades neurológicas como la Enfermedad de Alzheimer y la *Misatenia gravis*.

En ese sentido, la *huperzina A* (descubierta por primera vez en la especie china *Huperzia serrata*)

incrementó la eficiencia para el aprendizaje en animales. En ratas, la actividad anticolinesterasa fue potente (40% de incremento de acetilcolina a la hora de suministro), selectiva (preferentemente en región frontal y parietal) y reversible, con períodos de inhibición que pueden resultar bastante prolongados (hasta 360 minutos a partir de su administración) (Tang *et al.*, 1989).

A efectos de evaluar una posible actividad anticolinesterasa en ejemplares de *L. saurusus*, se realizó una experiencia a partir del extracto alcaloídico, el cual demostró una buena actividad anticolinesterásica en membranas de eritrocitos humanos (método colorimétrico reportado por Ellman en 1961), con una IC_{50} de 1,51 µg/ml. La actividad fue comparada con *fisostigmina* (inhibidor enzimático de referencia) cuya IC_{50} fue de 0,131 µg/ml. (Ortega *et al.*, 2001).

Este mismo grupo de investigadores argentinos llevó a cabo un estudio similar, pero esta vez con ejemplares de *Lycopodium thyoides* y *L. clavatum* recolectados en la provincia de Córdoba. La IC_{50} resultó ser de 579 µg/ml para *L. clavatum* y 1.064 µg/ml para *L. thyoides* (Ortega M. *et al.*, 2004b). La actividad demostrada por *L. saurusus* resulta importante, ya que no todas las especies de *Lycopodium* la generan, como lo demuestran algunas experiencias similares realizadas con especies europeas (Orhan *et al.*, 2003). Si bien las cantidades de *huperazina A* son bastante escasas en *L. saurusus*, podría existir una sinergia de actividad anticolinesterásica en el resto de compuestos alcaloides presentes en la planta.

En otros experimentos electrofisiológicos *in vitro* llevados a cabo con extractos alcaloídicos totales de *L. saurusus*, se reportó una disminución del umbral de potenciación a largo plazo en el hipocampo, lo que implica un mecanismo neuronal vinculado a ciertos tipos de memoria y aprendizaje. Estos resultados fueron corroborados en ratas a las cuales se les suministró el extracto por vía intrahipocampal, observándose un mayor tiempo de latencia en el test de step-down, respecto a un grupo control. Entre los alcaloides responsables de la actividad se ha señalado al *7,8-dihidroxilicopodina* como uno de los más importantes (Vallejo *et al.* 2004; 2007a).

Este mismo grupo de investigadores también logró demostrar que el alcaloide mayoritario *sauroína*, incrementa en ratas la memoria y el aprendizaje. Paralelamente existe un incremento en la transmisión sináptica en hipocampo. Estos hallazgos resultan importantes, ya que en la enfermedad de Alzheimer existen graves problemas cognitivos que inciden en la evolución de la enfermedad (Ortega *et al.*, 2006; Vallejo *et al.*, 2009).

Informes recientes dieron cuenta que tanto la infusión como la decocción de las partes aéreas de *H.*

saururus ejercen una fuerte actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa ($IC_{50} = 7.2 \pm 0.4$ y 22.7 ± 5.6 µg/ml, respectivamente). Se han identificado en los extractos una buena cantidad de aminoácidos, siendo la arginina el principal, con una concentración mayor a 9 mg/100 g en las partes aéreas secas de ambos extractos. Este aminoácido está implicado indirectamente en los procesos mnemotécnicos, como precursor en la síntesis de óxido nítrico, de modo tal que los beneficios en el área cognitiva de *H. saurusus* no serían exclusivos de su actividad sobre vías colinérgicas (Vallejo *et al.*, 2013).

Otras acciones de interés: La *hupericina A* demostró propiedades neuroprotectoras *in vitro* frente al fragmento 25-35 del β-peptido amiloide induktor de apoptosis celular en cultivos de células corticales de ratas. Esta actividad estaría fundamentada en un efecto antioxidante del alcaloide. Respecto a ello, el extracto acuoso de *L. saurusus* demostró poseer efecto antioxidante frente al radical DPPH (Schinella *et al.*, 2007). A efectos de revalidar el empleo tradicional de la *cola de quirquincho* como afrodisíaco, se realizó un ensayo experimental a partir de los extractos diclorometánico y metanólico de partes aéreas. En dosis de 10 mg/ml, se observó un 87% y 88% de efecto relajante (dosis-dependiente) en tiras de cuerpo cavernoso de ratas precontraidas con L-fenilefrina, respectivamente. Se utilizó como control el *citrato de sildenafil*, alcanzando este producto un 46% de relajación en dosis de 35 µg/ml (Hnatyszyn *et al.*, 2003).

Toxicidad - Efectos adversos

Es una planta que merced a sus supuestas virtudes afrodisíacas, es motivo frecuente de consulta debido a efectos adversos tras la toma de infusiones durante tiempos prolongados, o en altas dosis y frecuencia. Ya en 1937 Oficjaski (citado por Soukup, 1986) estudió la toxicidad de los alcaloides en el género *Lycopodium*, observando que en un primer momento hay excitación, seguida de convulsiones y finalmente asfixia. Si bien la tasa de intoxicados con *L. saurusus* no es alta en Argentina (respecto a otras especies del género) vale aclarar que muchas de las infusiones afrodisíacas que se venden en el país contienen mezclas de otras plantas (por ejemplo *muña muña*, *baila bien*, etc) que le pueden restar potencial peligrosidad (Jaspersen Schib *et al.*, 1996).

Corresponde señalar que la sintomatología de la intoxicación es similar a la provocada por la especie relacionada *Lycopodium selago*, la cual sería farmacológicamente similar, causante de vómitos, diarreas, irritación de garganta, aborto y aún la muerte

(Amorín, 1974; Felgenhauer *et al.*, 2000; Ortega *et al.*, 2001). Al alcaloide *pilijanina* también se lo considera tóxico, ya que provoca efectos eméticos, catárticos y convulsivantes. Referencias antiguas mencionan que una dosis de 0,12 g de *clorhidrato de pilijanina* (obtenido de *L. clavatum*) puede provocar la muerte de un perro de mediano porte, por parálisis del centro respiratorio bulbar (Domínguez, 1928). No se han documentado casos de intoxicación en animales de ganado (Ragonese y Milano, 1984). En casos de intoxicación humana con esta planta se deberá recurrir a la administración de atropina (Felgenhauer *et al.*, 2000). Por último, se han reportado algunos casos de asma ocupacional con la especie emparentada *L. clavatum* L. (Cullinan *et al.*, 1993; Nakamura *et al.*, 1969).

Contraindicaciones

Debido a la constitución alcaloidea de su parte aérea, no se debe administrar en casos de embarazo, lactancia, niños y ancianos.

Referencias

- Amorín J. Una peligrosa planta usada en la medicina popular argentina. Rev Farmacéutica Argentina. (Buenos Aires) N° 1 1974.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la provincia de San Luis. Anales de Saipa 1997; 15: 217-227
- ANMAT. Disposición N° 1637. Suplementos Dietarios. Anexo II. República Argentina, 2001.
- Ayer W, Habgord T, Deulofeu V, Juliani H. *Lycopodium alkaloids: sauroxine*. Tetrahedron. 1965; 21: 2169-2172.
- Braekman J, Nyembo L, Bourdoux P, Kahindo N, Hootele C. Distribution of alkaloids in the genus *Lycopodium*. Phytochemistry 1974; 13: 2519.
- Cullinan P, Cannon J, Sheril D, Newman Taylor A. Asthma following occupational exposure to *Lycopodium clavatum* in condom manufacturers. Thorax. 1993; 48: 774-775.
- Deulofeu V, De Langhe J. Studies on Argentine plants. III. Alkaloids from *Lycopodium saururus*. J Amer Chem Soc. 1942; 64: 68-69.
- Domínguez J. Contribuciones a la Materia Médica Argentina. Buenos Aires: Peuser, 1928; 81, 198: 199-413.
- Felgenhauer N, Zilker T, Worek F, Eyer P. Intoxication with huperazine A., a potent anticholinesterase found in the fir club moss. J Toxicol Clin Toxicol. 2000; 38: 803-808.
- Herbotecnia. *Cola de Quirquincho*. 2004. Site: <http://www.herbotecnia.com.ar>
- Hieronymus G. Plantae Diaphoricae Florae Argentinae. Buenos Aires: Kraft, 1882.
- Hnatyszyn O, Moscatelli V, García J, Rondina R, Costa M. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pig. Phytomedicine. 2003; 10: 669-674.
- Jaspersen Schib R, Theus L, Guirguis Oeschger M, Gossweiler B, Meier Abt P. Serious plant poisonings in Switzerland 1966-1994. Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center. Schweiz Med Wochenschr. 1996; 126: 1085-1098.
- Nakamura S, Hirai T, Ueno J. Studies on bronchial asthma. IV. Aerugi. 1969; 18: 258-262.
- Oberti J, Juliani H. Aislamiento de sacarosa de *Lycopodium saururus*. An. Asoc. Química Arg. 1967; 55: 185-186.
- Orhan I, Terzioglu S, Sener B. Alpha-onocerin: an acetylcholinesterase inhibitor from *Lycopodium clavatum*. Planta Med. 2003; 69 (3): 265-267.
- Orhan I, Sener B, Choudhary M, Khalid A. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of

Interacciones medicamentosas

En atención a posibles efectos sobre la enzima *acetilcolinesterasa*, se especula que podría existir sinergia de actividad con algunas drogas anticolinérgicas (*fisostigmina*, *piridostigmina*, *neostigmina*, *fenotiazinas*, algunos antidepresivos tricíclicos, etc).

Status legal

En la USP norteamericana se mencionan las esporas de *Lycopodium clavatus* L. junto a otras especies de *Lycopodium*. En el caso de *L. saururus*, la misma no se halla inscripta en la Farmacopea Nacional Argentina. En cambio, figura en el anexo II (Resol. 1637/01) del listado de hierbas que no pueden ser registradas como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

Formas galénicas

Es una planta que debe tomarse únicamente bajo control médico.

- some Turkish medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2004; 91: 57-60.
- Ortega M, Cabrera J. Flavonoides aislados de *Lycopodium saururus*. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bienestar de la Humanidad. 10-15 nov 1997. Mendoza, Argentina. Abstract P-182.
 - Ortega M, Lezama N, Cabrera J. Anticholinesterase activity in alkaloidal extracts in *Lycopodium saururus*. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-104.
 - Ortega G, Cabrera J, Flores M. (2004a) Evaluación química del extracto acuoso de *Huperzia saururus*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 2-6 ago 2004. Buenos Aires, Argentina. Abstract P-57.
 - Ortega M, Agnese A, Cabrera J. Evaluación de la actividad anticolinesterásica en extractos alcaloidicos de especies del género *Lycopodium*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 2-6 ago 2004. Buenos Aires, Argentina. Abstract P-80.
 - Ortega M, Vallejo M, Cabrera J, Pérez M, et al. *Huperzia saururus*, activity on synaptic transmission in the hippocampus. *J Ethnopharmacol* 2006; 104(3): 374-8.
 - Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. 2 ed. T II, Fasc 8-2, Buenos Aires: Acme, 1984, 46.
 - Ratera E, Ratera M. Plantas empleadas en medicina popular en Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Schinella G, Fioravantti D, Tournier H. Antioxidant activity from argentinean medicinal plants extracts. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. Poster P-214. 4-8 sept 2007. La Plata, Argentina.
 - Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
 - Tang X, De Sarno P, Sugaya K, Giacobini E. Effect of huperzine A. a new cholinesterase inhibitor, on the central cholinergic system of the rat. *J Neurosci Res.* 1989; 24: 276-285.
 - Vallejo M, Ortega M, Carlini V, Rubiales de Barioglio S, Agnese A. Marcada modificación en la retención de la memoria por el extracto alcaloídico de *Huperzia saururus*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 2-6 ago 2004. Buenos Aires, Argentina. Abstract P-85.
 - Vallejo M, Ortega M, Cabrera J, Agnese A. Aminoácidos en *Huperzia saururus*. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005; 126.
 - Vallejo M, Ortega M, Cabrera J, Carlini V, et al. *Huperzia saururus* increases memory retention in rats *Huperzia saururus* increases memory retention in rats. *J Ethnopharmacol.* 2007a; 111: 685-7.
 - Vallejo M, Ortega M, Cabrera J, Carlini V, et al. Sauroine, an alkaloid from *Huperzia saururus* with activity in wistar rats in electrophysiological and behavioral assays related to memory retention. *J Nat Prod* 2009; 72(1): 156-8.
 - Vallejo M, Ortega G, Cabrera J, Agnese M. Estudio químico de las partes subterráneas de *Huperzia saururus*. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007b; 272.
 - Vallejo M, Dimmer J, Ortega M, Cabrera J, Agnese A. Amino acid content and acetylcholinesterase inhibition of *Huperzia saururus* infusion and decoction. *Pharm Biol.* 2013; 51(10):1341-5.

Colquiyuyo

Nombre Científico: *Maytenus vitis-idaea* Griseb.

Familia: Celastraceae.

Nombres populares:

Español: *colquiyuyo, coqueyuyo, carne gorda, chaplean, palta, tala salado, yerba del tapir, sal del indio.*

Guaraní: *mboretí ca’á, ibirá yuquí, yuquí guaycurú.*

Inglés: *salty cutting, fat meat.*

Sinonimia: *Maytenus lorentzii* Briq.; *Maytenus paraguariensis* Briq.



Resumen

Maytenus vitis-idaea (Celastraceae) es una especie arbustiva de amplia distribución en Argentina, Chile, Bolivia y Paraguay. Popularmente se emplea el jugo de las hojas para combatir patologías oculares, en tanto las hojas frotadas sobre piel, para combatir dermatopatías diversas. Pocos estudios han sido realizados hasta la fecha, destacando algunos ensayos preliminares en oncología experimental. Los celastroides presentes en la raíz mostraron citotoxicidad frente a varias líneas celulares de cáncer.

Summary

Maytenus vitis-idaea (Celastraceae) is a widely distributed shrub throughout Argentina, Chile, Bolivia and Paraguay. The sap obtained from the leaves is used in the treatment of ocular pathologies, while the leaves are rubbed on skin diseases. Very few pharmacological and chemicals studies have been performed in this species. Celastroids present in the roots have shown toxicity against several cancer cell lines.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto o árbol pequeño, monoico, siempreverde, de unos 5 m de altura, provisto de ramas gruesas en donde aparecen hojas alternadas, con pecíolo de 2-6 mm de largo, láminas elíptico-lanceoladas de 2-6 x 1,5-3 cm, gruesas y coriáceas, ápice y base atenuadas, y bordes irregularmente aserrados. Estípulas rojizas, caedizas. Flores hermafroditas o unisexuales, en grupos de 2-3 en las axilas; 5-sépalos de 1 mm de largo; 5-pétalos vivos de 2-3,5 mm, ovario reducido en flores masculinas con 5 estambres; en femeninas, el ovario ovoide termina en un estilo corto y éste a su vez, en un estigma plano bilobulado. Fruto capsular de 6-8 x 5 mm, provisto de 2 valvas que contienen 1 a 2 semillas en su interior. La floración ocurre entre setiembre y octubre y fructifica de octubre a diciembre (Digilio y Legname, 1966; Benoit et al., 1989).

viano, en el norte y centro de Argentina, norte de Chile y oeste de Uruguay. Cuando fructifica, las aves consumen las estructuras carnosas que cubren las semillas, actuando así como agentes dispersantes.

Historia

El nombre de género *Maytenus* deriva del mapudche *maitén = leña dura*; en tanto *vitis* deriva del latín *vid, uva*; y finalmente *idaea* es en referencia al Monte Ida (Creta). Ida fue una ninfa que crió y protegió a Zeus, según la mitología griega. El nombre guaraní *yuqui* significa *sal*. Hyeronimus (1882) hacía referencia a su empleo como astringente y oftálmico.

Usos etnomedicinales

El jugo de las hojas se emplea para tratar afecciones de la vista (“nubes de los ojos”). Las hojas masticadas se recomiendan en enfermedades de las encías (Ratera y Ratera, 1980). Las hojas y tallos en coccimiento para el abordaje de asma, diarreas, como

Distribución geográfica

Se halla distribuido en el Chaco paraguayo-boli-

depurativo y contraceptivo. Las raíces como antitumorales (Bueno *et al.*, 2006). En el norte argentino las comunidades aborígenes (Wichis, Tobas) emplean las hojas frescas frotadas sobre la piel como cicatrizante en afecciones cutáneas. En la medicina popular de la región chaqueña emplean las pezuñas del tapir raspadas o molidas y mezcladas con las hojas de "colquiyuyo", en una infusión usada para contrarrestar hemorragias, convulsiones, y en la cura del envenenamiento producido por mordeduras de víboras, de insectos o de arácnidos (Vonka *et al.*, 2009).

Otros usos

Se emplea como reemplazo de la sal común (para sazonar comidas) y también como forraje de emergencia, siendo consumida preferentemente por las cabras (Nóbile *et al.*, 1998).

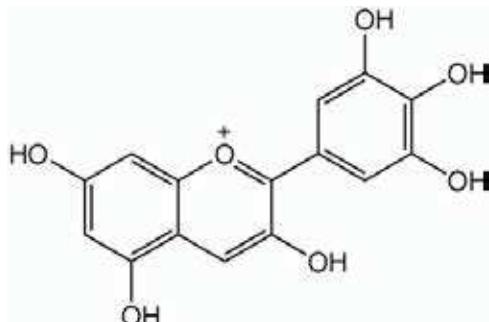
Agrotecnología de cultivo

Es una especie poco conocida respecto a sus requerimientos de germinación y el establecimiento de plántulas. El cultivo *in vitro* de las semillas sembradas en medio AA (agua destilada con 7g/l de agar) carente de sales minerales, permite adelantar la germinación y concentrar la mayor parte de la misma en los primeros 20 días. Mediante esta tecnología es factible obtener plantas en tierra en 60 días (Bueno *et al.*, 2006).

Composición química

Hojas: Es muy rica en taninos no hidrolizables o condensados (*delfinidina* principalmente), no habiéndose detectado la presencia de taninos hidrolizables. Respecto a ello, la *delfinidina* aparece fundamentalmente bajo la forma de polímeros, correspondiendo para los fenoles totales, en las hojas secas un valor de $124,52 \pm 1,53$ mg de fenol/g de material y en las hojas frescas un valor de $42,42 \pm 1,39$ mg de fenol/g de material. En hojas frescas, la concentración de taninos es muy inferior al de las hojas secas. Se han identificado los minerales sodio (2840,7 mg/100 g), calcio (1031,5 mg/100 g) y potasio (998 mg/100 g), en abundante cantidad (Vonka *et al.*, 2009).

Raíz: Se han aislado 8 *celastroides metileno-quinónicos* (De Almeida *et al.*, 2010).



delfinidina

Farmacodinamia - Actividades farmacológicas

Es una planta muy poco estudiada hasta la fecha. Los taninos de la hoja, al limitar la pérdida de fluidos e impedir las agresiones externas, favorecen la regeneración de los tejidos en caso de heridas superficiales o quemaduras. Asimismo, su astringencia permite su empleo en casos de diarreas. Por su estructura química, los taninos condensados presentes en las hojas podrían actuar, además, como atrapadores de radicales libres y agentes antivirales (Vonca y Chifa, 2008). Cuatro de los ocho *celastroides* presentes en la raíz, demostraron actividad antineoplásica sobre seis tipos de tumores sólidos, en concentraciones micromolares (De Almeida *et al.*, 2010).

Efectos adversos - Toxicología

No hay datos al respecto.

Contraindicaciones

Se desconocen. Atento la falta de datos que comprueben la inocuidad de esta especie durante el embarazo y la lactancia, se desaconseja su uso en ambas circunstancias.

Formas galénicas

No hay datos.

Referencias

- Benoit I. Libro Rojo de la Flora Terrestre de Chile (1^a Parte). Santiago de Chile: CONAF, 1989; 157.
- Bueno M, Severín C, Carnevale N, Alzugaray C, Giubileo G. Germinación in vitro y producción de plantas de *Maytenus vitis-idaea* en dos medios de cultivo. 1^a Reunión de Biotecnología aplicada a Plantas Medicinales y Aromáticas. Córdoba, Argentina, 2006.
- De Almeida M, Ríos-Luci C, Padrón J, Palermo J. Antiproliferative terpenoids and alkaloids from the roots of *Maytenus vitis-idaea* and *Maytenus spinosa*. *Phytochemistry*. 2010; 71(14-15): 1741-8.
- Digilio A, Legname P. Los árboles indígenas de la provincia de Tucumán. San Miguel de Tucumán: Universidad Nacional de Tucumán. Inst. Miguel Lillo, Opera Lilloana XV, 1966.
- Nóbile R, Chiavassa E, Maccio Y, Marangoni V. La sal de *Maytenus vitis-idaea* en la alimentación humana. 3^º Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Santiago del Estero, Argentina. 7-9 may 1998.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vonka C. Contribución a la composición fitoquímica del *Maytenus vitis-idaea* Griseb “tala salado” (Celastráceas). Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. Resumen: E-056. Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina, 2006.
- Vonka C, Chifa C Taninos condensados en *Maytenus vitis-idaea* Griseb. “tala salado” (Celastraceae). *Lat Am J Pharm* 27 (2): 240-3.
- Vonka C, Marinoff M, Giménez M, Chifa C. Usos etnobotánicos del “tala salado” y “sal del sapo” en las comunidades aborígenes del norte argentino. *Rojasiana*. 2009; 8(2): 31-7.

Congorosa

Nombre Científico: *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss.

Familia: Celastraceae.

Nombres populares:

Español: *cangorosa, cangorosa, capororoca, molle espinoso, cancerosa, sombra de toro, quebrachillo, pus pus*.

Portugués: *espinheira-santa, cancerosa, cancorosa, sombra-de-touro, erva santa, salva-vidas, coromilho-do-campo*.

Sinonimia: *Celastrus spinifolium* Larranaga.



Resumen

La congorosa (*Maytenus ilicifolia* - Celastraceae) es oriunda del sur de Brasil, Paraguay, Bolivia, Uruguay y nordeste de Argentina. Si bien se le atribuye un amplio rango de usos medicinales en toda la región, es posible afirmar que sus aplicaciones en el tratamiento de las gastritis, dispepsias y úlceras gastroduodenales son quizás las más reconocidas. Esta última actividad es la que mayor atención recibió desde el punto de vista farmacológico por parte de los científicos, y en la actualidad existe suficiente información clínica y pre-clínica que permite suponer que la congorosa es un agente antiulcerativo de probada eficacia y seguridad terapéutica. Por tal motivo, recientemente esta especie ha sido aprobada como agente antiulceroso en Atención Primaria de la Salud en la provincia de Misiones, Argentina.

Summary

Maytenus ilicifolia (Celastraceae), also known by the vernacular name of congorosa, is a medicinal plant native to Southern Brazil, Paraguay, Bolivia, Uruguay, and Northeastern Argentina. Although this species is used against a wide range of ailments throughout the region, maybe its most reputed use is in the treatment of gastric ulcers and related conditions. This fact has led scientists in the region to focus most of their research efforts in the validation of congorosa in this aspect, and to-date there is enough pharmacological, preclinical and clinical information in order to suggest that this species may be used as an effective and safe antiulcerogenic agent. For this reason, *M. ilicifolia* has been recently introduced as an antiulcerogenic agent in the province of Misiones Primary Health Care System.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto perenne, dioico, de hasta 5 metros de altura (en el interior de la Mata Atlántica puede alcanzar 10 metros de alto), caracterizado por presentar hojas coriáceas alternas, con pecíolos de 1,5-5 cm de largo; láminas elípticas de 2-7 cm de largo por 1,5-3 cm de ancho; ápice agudo, con márgenes dentados espinosos (2-7 pares), base cuneada o redondeada, haz verde brillante y envés algo más pálido. Inflorescencias dispuestas en fascículos axilares amarillentos o solitarias, pluri o paucifloros, brácteas rojizas. Flores actinomorfas pequeñas, brevemente pediceladas; sépalos-5 unidos en la base, fimbriados, suborbiculares, rojizos; pétalos-5, li-

bres, amarillentos, ovados, enteros o denticulados; estambres-5; disco 5-emarginado; ovario 2-locular, 4-ovulado, incluido o emergiendo del disco. El fruto es una cápsula ovoide o elipsoidal, con arilo delgado, rojiza, bivalva, de 1 cm de largo, con 1-4 semillas rojizas en su interior. Florece en primavera y fructifica en verano (Cabrera, 1965; Hurrell y Bazzano, 2003).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Maytenus* comprende unas 200 especies americanas, de las cuales 11 crecen en Argentina y 77 en Brasil (Hurrell y Bazanno, 2003; Okano R, 1992). *M. ilicifolia* es oriunda del sur de Brasil (es-

pecialmente de los bosques del Mato Grosso do Sul, San Pablo y Rio Grande do Sul), Paraguay, Bolivia, Uruguay y Argentina (región chaqueña, mesopotámica, provincias de La Pampa, Córdoba y nordeste de Buenos Aires). Crece en clima subtropical templado, en suelos arcillosos y bien drenados, con alto contenido en materia orgánica (mayor de 2%), hasta los 1.200-2.000 metros s.n.m (Hurrell y Bazanno, 2003; Melillo de Magalhaes, 2000).

Agrotecnología del cultivo

Debido al fuerte incremento de consumo de *congorosa*, en los últimos años la tecnología de cultivo de esta especie se ha desarrollado en forma importante. En Melillo Maghalaes (2000) se presenta una descripción detallada del proceso. La forma más común de multiplicación de la planta es por semilla, la cual se obtiene ya sea por cosecha de los frutos cuando estén con las valvas abiertas exponiendo el arilo (1 a 4 semillas por fruto), o por cosecha solamente de aquellos frutos que contienen semillas café oscuras (se raspa el arilo para tal observación). Es necesario realizar la remoción del arilo manualmente antes de la siembra. El recipiente para la formación de plántulas debe ser grande y profundo, permitiendo así la formación de la raíz pivotante. Las semillas germinan mejor entre 20-30°C. El mayor poder germinativo se obtiene en semillas almacenadas en cámaras frías (5°C y 85% de humedad relativa).

La formación de plántulas es lenta (4-5 meses), y a mejor época para el trasplante al campo de cultivo es durante la primavera y el verano, mientras que la fertilización varía según el grado de desarrollo de la planta. Se recomienda la densidad de 4.000 plantas/Ha en distanciamiento de 1 metro en la hilera y de 2,5 metros entre ellas. El espacio entre hileras puede variar (2-3 metros) en función de la separación entre ruedas de las máquinas disponibles. Requiere cuidados de riego frecuente en su fase inicial hasta los 2 primeros años. Luego se aplica riego según las necesidades. Puede cultivarse a pleno sol (lo cual incrementa la concentración de taninos en la planta), o con especie asociada que de sombra parcial. Entre las hileras de cultivo se puede plantar grama o alguna especie leguminosa con el fin de facilitar el control de malezas, además de promover incremento de nitrógeno en el caso de las leguminosas. Puede ser podada anualmente (cosecha). La primera poda se hace a 50 cm de altura. Las podas subsiguientes deben respetar la altura de las ramificaciones de la planta.

Hasta el momento ninguna plaga ha sido grave para la especie. Pueden atacarla: cochinillas, pulgones y ácaros, los cuales cuando atacan en gran cantidad

pueden provocar el acolchamiento de las hojas. El daño por hormigas cortadoras puede perjudicar seriamente el cultivo si ocurre en la fase de instalación de la plantación y luego después del trasplante, cuando las hojas son aún tiernas y poco coriáceas. La cosecha se realiza con poda. El período ideal poda/cosecha es al inicio de la primavera (Brasil). La 1^a cosecha puede ser realizada con la poda a la altura de 50 cm y las demás en los años subsiguientes, por encima de las ramificaciones promovidas por la poda anterior. El corte es hecho manualmente con auxilio de tijeras de podar o con tijeras de accionamiento neumático. Se considera que la planta necesita de 2 años para recuperar la cantidad de hojas de su copa. Así el sistema alternado de cosecha en cada mitad de la planta proporciona cosechas anuales. Con respecto al rendimiento, un estudio indica que a partir de los 4 años se obtienen 0,67 toneladas de hojas secas/Ha/año, cortando apenas las hojas de 1/3 de la copa de las plantas. En cuanto al rendimiento de los principios activos no se dispone de valores definitivos en función de los procesos de selección y mejoramiento genético de la especie. Teniendo en cuenta que las hojas son bastante coriáceas cuando se cultivan a pleno sol, estas tienen y tienen relativamente baja humedad, cerca del 50% en el estado de la cosecha. Como el material cosechado es aquél obtenido por la poda, las hojas y ramas vienen juntas. El secado se realiza en secador con aire calentado por quemador de gas, regulado para temperatura máxima de 40°C. Despues del secado se hace la separación de ramas y hojas en forma manual.

Parte utilizada

De acuerdo con la Farmacopea Brasilera se utilizan las hojas.

Adulteraciones

La *congorosa* pertenece botánicamente a una familia y género muy próximos a la *yerba mate*, a la cual muchas veces adultera. Un grave problema que enfrentan los organismos de control sanitario en Brasil es el alto índice de adulteración en productos comerciales. Dos estudios cromatográficos efectuados sobre 16 muestras comerciales, revelaron que en 12 de ellas la planta había sido adulterada (Debiasi Alberton, 2002; Niero, 2001). Entre los adulterantes más frecuentes figuran: *Maytenus aquifolia*, *Maytenus robusta*, *Jodina rhombifolia*, *Sorocea bonplandii*, *Citronella congonha* y *Zollernia ilicifolia* (Henriquez, 2001; Tabach, 2001).

Es característico de *M. ilicifolia* la presencia de tallos carenados, ramas jóvenes cilíndricas (no estriadas), espina en el ápice de la hoja, estomas de tipo pa-

racítico y paredes epidérmicas papilosas (Ferreira, 2003). Respecto a *Sorocea bonplandii*, el estudio morfoanatómico demostró la presencia de lenticelas en el tallo, hojas con ápice acuminado, contorno sinuoso de las células de la epidermis superior y estomas de tipo anomocítico. Además produce látex (Ferreira, 2003).

Citronella gongonha presenta hojas más elípticas que *M. ilicifolia*, mientras que *Jodina rhombifolia* contiene hojas romboidales (Henriquez, 2001). En el caso de *Zollernia ilicifolia*, los estudios morfológicos y anatómicos revelaron la presencia de dos estípulas filiformes en la base de las hojas, ausencia de espina en el ápice de la hoja y estomas de tipo paracítico. El análisis por HPLC de su infusión demostró una constitución fitoquímica muy similar a *M. ilicifolia*. Dicha planta es empleada popularmente en Brasil como analgésica y antiulcerogénica (Abreu Matos y Lorenzi, 2002; Ferreira, 2003). En el caso de *Maytenus robusta*, los estudios cromatográficos revelaron una concentración de *friedelina* 3 veces superior a la de *Maytenus ilicifolia* (Niero, 2003).

História

El nombre genérico *Maytenus* deriva de “mayten”, nombre vernáculo con el cual se conoce a una especie chilena emparentada. En tanto *ilicifolia* hace referencia a la similitud de su hoja con las del género *Ilex* (p.e. *Ilex paraguariensis* = “yerba mate”) (Hurrell y Bazzano 2003). La planta fue muy empleada en medicina popular e indigenista desde hace muchos años, especialmente como vulneraria, antiulcerosa, antitumoral y antiasmática. La etnia guaraní de Paraguay la empleaba como anticonceptiva (Arenas, 1997; Alonso, 2004). Fue en 1922 cuando cobró notoriedad a partir de las investigaciones del Prof. Aluízio Franca de la Facultad de Medicina de Paraná (Brasil), quien descubrió las propiedades antiulcerogénicas de esta especie en un grupo de pacientes. La sinonimia de *sombra de toro* se debe a la costumbre de este animal de buscar refugio bajo su follaje, en especial durante el invierno, cuando el resto de los arbustos se encuentra sin hojas (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

Las hojas y el tallo preparados en cocimiento y agregados al mate o cimarrón son empleados en Argentina en casos de úlceras sangrantes, hipertensión arterial, dolores articulares, como depurativo, para facilitar la salivación, contra el asma y también como antitumoral. Por su parte la raíz en cocimiento se recomienda como diurético (Alonso, 2004; Bandoni *et al.*, 1976; Hurrell y Bazzano, 2003; Toursarkessian, 1980). En Paraguay emplean las hojas y corteza en decocción como anticonceptivo y emenagogo. Tam-

bién se suele utilizar para idénticos fines las raíces, el tallo y las ramas (Arenas, 1977; González Torres, 1986). Como abortiva, recomiendan un puñado de corteza de congorosa y orégano a hacer hervir en medio litro de agua. Se toma durante tres o cuatro días seguidos. En cáncer emplean la decocción de la corteza de la raíz por vía oral (Martínez Crovetto, 1981)

En Brasil se emplea para combatir gastritis, dispepsias y úlceras gastroduodenales, como antiasmático, contraceptivo, en cialgias y como antitumoral (Corrêa, 1984; Di Stasi, 2002; Simões, 1986). La infusión de las hojas en uso externo como cicatrizante y antiséptico, en especial en casos de acné y ecemas. En forma de emplasto también se recomienda en casos de cáncer de piel (Lorenzi y Abreu Matos, 2002). En uso interno también es recomendada en casos de alcoholismo, a razón de un litro diario durante un mes. En Uruguay se emplea la infusión o decocción de las hojas o partes aéreas como eupéptico, antiespasmódico, astringente, antiasmático, anticonceptivo y emenagogo. Por vía externa, como antiséptico y vulnerario (Alonso Paz *et al.*, 1992; González y Vallarino, 1937).

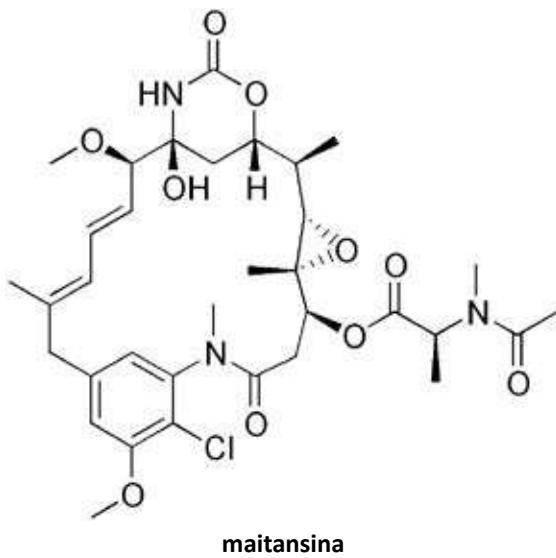
Constitución química

Hojas: Constituidas principalmente por compuestos terpénicos, fenólicos, fitoesteroles y alcaloides. Entre los compuestos terpénicos (terpenos, diterpenos, triterpenos y terpenoides) destacan: *maitenenina*, *isotenginona III*, *congorosina A y B*, *20- α -hidroximaitenenina*, *22- β -hidroximaitenenina*, *celastrol*, *pristimerina*, *ácido maitenoico*, *ácido salasperónico*, *friedelina* y *friedelan-3-ol*, α -tocoferol, δ -tocoferol, *simiarenol*, *lupeol*, *lupenona*, *maitenoquinona*, α -amirina y β -amirina, *cangoronina*, *ilicifolina*, *maitefolinas A, B y C* y *eritrodiol* (Marini Bettolo, 1974; Itokawa *et al.*, 1991; Ohsaki *et al.*, 2004; Gutiérrez *et al.*, 2007).

Entre los compuestos polifenólicos predominan los derivados de la *queracetina* y *kaempferol* (Viana Leite *et al.*, 2003), *leucoantocianidinas*, taninos hidrolizables (*ácido tánico*), taninos condensados en las hojas (*catequina*, *epicatequina*, *4-O-metilepigalocatequina* y su epímero *4'-O-metil-entgalocatequina* (Silva y Recio, 1990; Soares *et al.*, 2004). La concentración de taninos puede variar significativamente debido a condicionales climáticas y ambientales (Mossi *et al.*, 2010).

Entre los fitoesteroles destacan: α -tocoferol, β -sitosterol, brasicesterol, campesterol, colesterol, ergosterol, escualeno, estigmasterol, simiarenol y fitol (Cordeiro *et al.*, 1999). Respecto a los alcaloides se han identificado los maitenoides: *maitansina*, *maitanprina* y *maitanbutina* (Ahmed *et al.*, 1981; Buffa

Filho *et al.*, 2002) y *cafeína* (dudoso en las hojas, probablemente en las semillas) (Pereira, 1962; Sau-ro, 1997). La presencia de estos maitenoides no es constante e incluso existen ejemplares que no los contienen (Buffa Filho *et al.*, 2002; Pullen *et al.*, 2003). En cuanto a la *cafeína*, existe solo el mencionado reporte de Pereira, no siendo confirmada en trabajos posteriores (Bernardi y Wasicky, 1963). Otros componentes hallados en las hojas: poliésteres de sesquiterpeno oligonicotinato (*cangorininas F, G, H, I, J*) (Itokawa *et al.*, 1991), *ilicifolinosidos A, B y C*, ácido clorogénico, compuestos volátiles en las hojas: ácido dodecanoico y geranil-acetato (Mossi *et al.*, 2004), aceite fijo (semillas), trazas de minerales y oligoelementos: hierro (21,32%), potasio (17,50%), magnesio (12,67%), azufre, sodio y calcio (Lacourt y Nolla, 2003; Radomski *et al.*, 1997), arabinogalactano en las hojas (compuesto por *arabinosa, galactosa*, ácido galacturónico y *ramnosa*) (Cipriani *et al.*, 2004). De Souza *et al.* (2008) confirmaron la presencia de los compuestos *afzelechina* y *epiafzelechina*.



Corteza: *maitenina, tingenona, maitenoquinona* (Itokawa *et al.*, 1991)

Raíz: *maitenina, maitenoquinona* y los macrólidos *pristimerina e isopristimerina II* (Alonso, 2004; Itokawa *et al.*, 1991). En la corteza de la raíz se aislaron alcaloides piridínicos como el *dihidroagorofuránico, 6-oxitingenol, cangorininas W-1, W-2 y E-1, aquifoliunina* (Shirota *et al.*, 1994) e *ilicifoliuninas A y B* (Santos *et al.*, 2012).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Gran parte de los estudios realizados con *M. ilici-folia* fueron realizados en Brasil. Se destaca de esta

especie principalmente sus cualidades antiulcerogénicas ensayadas en animales y humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad antiulcerogénica - estudios pre-clínicos:

En Brasil se llevaron a cabo varios trabajos experimentales a efectos de evaluar la actividad antiulcerogénica de las infusiones y extractos hexánicos, administrados por vía oral e intraperitoneal a ratas con úlceras gástricas inducidas por *indometacina* y situaciones de estrés físico, tomando como referencia las drogas convencionales *ranitidina* y *cimetidina*. El resultado final arrojó un efecto antiulcerogénico importante en ambos casos, similar a las drogas de referencia, acompañado de un incremento en el volumen y pH (menor acidez) del jugo gástrico (Carlini *et al.*, 1988; Carvalho *et al.*, 1997; Faleiros *et al.*, 1992; Souza Formigoni *et al.*, 1991). Un estudio reciente demostró que tanto el extracto hexánico como el etilacético (dosis de 320 mg/kg/peso) disminuyen la ulcerogénesis experimental en ratas sometidas a estrés criogénico (temperatura de -18°C durante 45 minutos). Los resultados observados fueron similares entre ambos extractos (74.19% y 69.08%, respectivamente) y la droga control cimetidina (74,95%) (Jorge *et al.*, 2004)

La vía intraperitoneal demostró mayor potencia citoprotectora respecto a la oral, lo cual indicaría el carácter sistémico de algunos de los principios activos. A su vez, las infusiones elaboradas con material recolectado hacia 2 años mantuvo prácticamente el mismo nivel de eficacia respecto a las hojas recolectadas hacia un año, lo cual revela el alto grado de estabilidad de los componentes activos (Macaúbas *et al.*, 1988; Oliveira Souza *et al.*, 1991). Similares resultados también fueron observados con extractos liofilizados de *M. ilicifolia* (140, 280, 420 mg/kg) administrados intraperitonealmente a ratas con úlceras gástricas inducidas por inmovilización en frío, con un significativo efecto reparador ($p<0,05$) respecto al grupo control, así como aumento del volumen y pH de la secreción gástrica para todas las dosis administradas (Tabach y Carlini, 2000; Tabach y Oliveira, 2003).

Un trabajo demostró el efecto benéfico de un extracto acuoso liofilizado de las hojas sobre la secreción ácida gástrica usando un preparado aislado (frotis) de mucosa gástrica de rana, modelo que permite determinar la secreción de H^+ por monitoreo continuo de los cambios de pH de la solución que baña la superficie luminal de la mucosa. El resultado evidenció una similitud de acción con respecto a la droga de referencia (*cimetidina*), un

conocido antagonista de receptores de histamina H₂ (Ferreira *et al.*, 2004).

En otro estudio se evaluó la actividad antiulcerogénica de polvos obtenidos por procesos de *spray-drying* (con y sin adyuvante) y de *freeze-drying* en ratas. Los resultados indicaron que el polvo sin adyuvante obtenido por nebulización fue el que produjo el menor grado de protección (40.1%), mientras que el polvo con adyuvante (dióxido de síliceo) y *freeze-drying* mostraron una alta actividad antiulcerogénica (76.7 % y 73.5% respectivamente). La menor actividad del primer polvo se asoció a la desnaturalización de los *taninos* causada por la exposición a altas temperaturas durante el proceso de secado, incluso cuando ésta ocurre durante un corto período de tiempo, lo cual es congruente con el contenido de taninos totales determinado espectrofotométricamente que fue un 27% menor para este extracto (Martins *et al.*, 2003).

Del estudio de las fracciones hexánicas de las hojas, se determinó que los triterpenos *friedelina* y *friedelan-3-ol* tendrían injerencia en la actividad antiulcerogénica (Oliveira *et al.*, 1992; Pereira Soares *et al.*, 1992). Sin embargo, la administración de un extracto con la mezcla de *friedelina* y *friedelan-3-ol* únicamente, no redujo las lesiones ulcerativas gástricas inducidas por *indometacina* en ratas, lo cual explica que probablemente exista un efecto sinergizante entre todos los componentes triterpénicos (Queiroga *et al.*, 1998; 2000). El resto de la acción antiulcerogénica correspondería a los taninos condensados pertenecientes al grupo de las catequinas: *4-O-metilepigalocatequina* y su epímero *4'-O-metil-entgalocatequina* los cuales fueron aislados del extracto acuoso (Oliveira *et al.*, 1992; Martins *et al.*, 1997). Se han aislado *flavonoides tetrasacáridos* de las infusiones, que también demostraron actividad antiulcerogénica en animales (Leite *et al.*, 2001). Asimismo, las fracciones ricas en arabinogalactanos tipo II también ejercieron actividad citoprotectora gástrica. En efecto, el suministro oral e intraperitoneal de dichas fracciones a ratas con úlceras inducidas por etanol promueven mecanismos protectores, reductores de la motilidad y antisecretores. *In vitro*, los arabinogalactanos demostraron una potente actividad antioxidante frente al radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo) mostrando una CI50 valorada en 9.3 microM, lo cual estaría relacionado al mecanismo protector (Baggio *et al.*, 2012).

Dentro del mecanismo de acción propuesto para la actividad antiulcerogénica, se ha señalado una actividad inhibitoria sobre la bomba de protones, etapa final común de las vías reguladoras de la secreción ácida gástrica (Bossolani, 2000). A su vez, se mencionan como mecanismos de acción coparticipantes la

actividad antioxidante y antiinflamatoria demostrada por los *flavonoides* y *terpenos* (Jorge *et al.*, 2004). En un estudio posterior se observó que la administración intraperitoneal de un extracto rico en flavonoides y terpenos en ratones reduce en forma significativa las lesiones gástricas crónicas ($ED_{50} = 79\text{mg/kg}$) y agudas inducidas por *etanol* ($ED_{50} = 25\text{mg/kg}$) y por *indometacina* ($ED_{50} = 4\text{mg/kg}$), sin alterar los niveles de *glutatión* y del contenido de mucus en la mucosa gástrica. También se observó una reducción en la hipersecreción gástrica ($ED_{50} = 7\text{mg/kg}$, i.p.), lo cual se vio acompañado por una disminución en la liberación de óxido gástrico ($ED_{50} = 1.6\text{mg/kg}$, i.p.). Esta última experiencia se llevó a cabo en ratones cuyo piloro había sido ligado con 2 hs de anticipación a la experiencia, lo cual sugiere un rol importante del *óxido nítrico* en cuanto al mecanismo de acción del extracto. Se observó, además, una importante correlación entre la secreción gástrica *in vivo* y la inhibición *in vitro* de la actividad H(+),K(+)-ATPasa ($IC_{50} = 41\text{mug/mL}$) en conejos. El análisis químico de la fracción estudiada demostró la presencia de los flavonoides *galactitol* (25%), *epicatequina* (3.1%) y *catequina* (2%) como los componentes mayoritarios de la misma, y por ende, los responsables de la acción descripta (Baggio *et al.*, 2007).

Otro estudio demostró que las hojas de *congorosa* poseen un polisacárido compuesto de *arabinosa*, *galactosa*, *ácido galacturónico*, *ácido 4-O-metilglucurónico*, *ramnosa*, y *glucosa*, en proporciones摩lares de 42:41:6:5:4:2. Dicho polisacárido inhibió en forma significativa la generación de lesiones gástricas inducidas por *etanol* en ratas con una $ED_{50} = 9.3\text{ mg/kg}$, lo cual sugiere que dicho complejo también podría cumplir un rol importante en la acción antiulcerosa de la planta (Cipriani *et al.*, 2006).

Actividad antiulcerogénica - experiencias clínicas: Tomando en cuenta los ensayos preclínicos citados, en Brasil se realizó a lo largo de 28 días, un ensayo clínico sobre 23 pacientes con diagnóstico de dispepsia alta no ulcerativa, en donde el cuadro de acidez y dolor gastrítico eran los predominantes. Trece de los pacientes recibieron cápsulas de 200 mg de un extracto liofilizado de infusión de *congorosa*, a razón de una unidad diaria. Los diez pacientes restantes recibieron cápsulas con placebo. El grupo que recibió el preparado activo demostró mejorías clínicas sustanciales respecto del grupo placebo, no informando sobre efectos adversos o colaterales (Geocze *et al.*, 1988). Cuando se ensayó en una prueba a doble ciego este mismo esquema en 20 pacientes con diagnóstico firme de úlcera péptica, los resultados frente al grupo placebo no fueron considerados significativos, quizás debido al escaso

número de participantes en el ensayo. Los investigadores sugieren ante cuadros ulcerogénicos ajustar la dosis, los días de ensayo y aumentar el número de pacientes a efectos de poder extraer resultados más concluyentes (Carlini y Frochten, 1988). Finalmente, el extracto de las hojas elaborado con la técnica spray-dried demostró actividad proapoptósica sobre cultivos de carcinoma hepatocelular (Hep G2) y carcinoma colorectal (HT-29), a través de la activación de la caspasa-3 y la desregulación de la expresión Bcl-2. En cambio, el mismo extracto expuesto frente a queratinocitos normales, expuso una actividad citoprotectora, lo cual indica una selectiva citotoxicidad de los componentes del extracto (Araújo Jr et al., 2013).

Oncología experimental - estudios pre-clínicos:

La *maitenina* presenta actividad inhibitoria en el sarcoma experimental 180, del orden del 87,46% con dosis de 2,2 mg/k diarios. En cambio, en el sarcoma de Yoshiha a igual dosis la eficacia fue menor (58,76%). También se observó actividad citotóxica sobre líneas celulares de leucemia P-388, CA-9KB y V79 (Fox, 1991; Hartwell, 1968), mientras que mostró resultados satisfactorios en algunos tipos de cáncer de piel en animales (Hartwell, 1968; Monache et al., 1972). El triterpeno aromático 6-oxotingenol, obtenido de corteza de raíz, mostró moderada actividad citotóxica frente a cultivos de líneas celulares tumorales L-1210, P-388 y KB. El triterpenoide *eritrodiol* exhibió una significativa actividad citotóxica *in vitro* contra las líneas tumorales KB/S, KB/VJ300 y KU 19-20 (Ohsaki et al., 2004).

Continuando con el estudio de los *maitenoides* de *M. ilicifolia*, se observó actividad antitumoral en animales para el alcaloide *maitansina*. Este compuesto está relacionado estructuralmente con las *ansamicinas*, siendo poco frecuente en las plantas como metabolito secundario, y vinculándose principalmente con metabolitos de los hongos. La *maitansina* ejerce su acción a través de la interferencia del ensamblado de la *tubulina*, proteína que interviene en la creación de los elementos microtubulares necesarios para el correcto funcionamiento de las organelas de las celulares tumorales (Kupchan, 1976).

Uno de sus principales componentes, la *pristimerina*, demostró citotoxicidad frente a una serie de líneas celulares de cáncer, así como también en células mononucleares periféricas, sugiriendo que el compuesto podría presentar actividad antitumoral, actuando mediante la inhibición de la replicación del ADN y el estímulo de la apoptosis o muerte celular programada (Costa et al., 2008).

Oncología experimental - estudios clínicos: En ensayos clínicos efectuados en pacientes con distintos tipos de patología neoplásica avanzada resistentes a quimioterapia, se observaron resultados positivos empleando dosis de *maitenina* 150 µg/k diarios en carcinomas epidermoides de pilares de amígdala y en los de base de lengua y laringe. En todos los casos la reducción de las lesiones fue entre un 40 y 60% durante los períodos de prueba (15-25 días), no observándose síntomas de toxicidad gastrointestinal ni alteraciones en los parámetros hematológicos (Ferreira de Santana et al., 1971). Respecto a la *maitansina*, si bien se observaron importantes regresiones en estudios efectuados en Estados Unidos con pacientes afectados de cáncer de ovario y linfomas, los ensayos se discontinuaron debido a la toxicidad de la dosis que debía emplearse (Cabaniillas et al., 1976; Chabner et al., 1978; O'Connell et al., 1978). En ese sentido la *maitenina* no resultó tan tóxica, de acuerdo con experiencias llevadas a cabo en animales (Hartwell, 1968; Santana, 1971; Monache et al., 1972).

Actividad antimicrobiana: Varios estudios *in vitro* indican que el triterpeno *maitenina* presenta actividad antibacteriana *in vitro* frente a gérmenes Gram (+) tales como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus sp.* (Alonso Paz et al., 1992; Fernández et al., 1996; Foglio et al., 1999; Gonçalvez de Lima et al., 1971). En Argentina también se realizaron estudios *in vitro* con extractos alcohólicos y acuosos frente a microorganismos Gram (+) y Gram (-) dando resultados significativos de acuerdo con los halos de inhibición que mostraron las placas. Extractos crudos de la raíz demostraron halos inhibitorios (de manera dosis-dependiente) frente a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (8.4-9.2 mm), *S. aureus* (8.2-8.8 mm), *S. epidermidis* (9.6-10.6 mm) y *Streptococcus faecalis* (9.7-9.8 mm). En cambio, se obtuvo resistencia en gérmenes Gram negativos y *Bacillus subtilis*. (Robledo et al., 2003). Respecto a la acción parasitida, se determinó que la *pristimerina* (triterpeno-quinona aislada de la corteza de la raíz) posee actividad frente a *Trypanosoma cruzi* en concentraciones de 25 uM, con una inhibición superior al 50% (Morello et al., 1997). Extractos etanólicos y acuosos de la raíz de *M. ilicifolia* demostraron efectos inhibitorios sobre *Leishmania donovani* y *L. amazonensis*, no así frente a *L. brasiliensis* (Alvarenga et al., 2008). De modo similar la *aquifoliunina E-1* produjo *in vitro* una potente actividad antiprotozoaria frente a *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*, con una IC(50) valorada entre 1.4 y 41.9 µM, respectivamente. Dicho compuesto generó muy baja toxicidad frente a macrófagos pe-

ritoneales murinos con una IC₅₀ de 1.8 mM (Santos et al., 2012). Por su parte, los triterpenos maitenina y pristimerina, presentes en la raíz, resultaron efectivos frente a amastigotes y promastigotes de *Leishmania amazonensis* y *Leishmania chagasi*, así como frente a epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* (Dos Santos et al., 2013).

A nivel antifúngico, el extracto etanólico de las hojas demostró efectos inhibitorios *in vitro* sobre el crecimiento micelial de los hongos fitopatógenos *Fusarium oxysporum* y *Cylindrociadium apathulatum* (Cunico et al., 2002). Por su parte, la *maitenina* y la *pristimerina* evidenciaron efectos inhibitorios *in vitro* frente a dermatofitos humanos (Gullo et al., 2012). A nivel viral, se ha mencionado actividad inhibitoria *in vitro* de extractos de congorosa frente al herpesvirus bovino tipo 5 (BHV-5) (Kohn et al., 2012).

Otras acciones de interés: Se ha reportado un efecto tranquilizante y potenciador de la actividad hipnótica de los barbitúricos en ratas, a partir del extracto acuoso en dosis de 170 mg/kg, y suministrado por vía intraperitoneal (Gupta et al., 1995). Por otra parte, algunos extractos de *congorosa* mostraron actividad antioxidante a través de la observación del efecto protector que ejerce el mismo sobre el daño oxidativo provocado por cloruro de estaño en cultivos de *Escherichia coli* (Melo et al., 2001). Mattei & Carlini (1998) demostraron un efecto antioxidante por inhibición de peroxidación lipídica a partir del extracto acuoso liofilizado de las hojas de congorosa en homogenatos de cerebro de ratas. Un estudio más reciente postuló que el efecto antioxidante demostrado por *maitenina* y *pristimerina* presentes en extractos de la raíz de *congorosa*, deberían sus efectos a actividad sinérgica con polifenoles (Dos Santos et al., 2010).

El extracto acuoso suministrado por vía oral en ratas, en dosis de 1000 mg/kg, demostró un efecto analgésico (González et al., 2001). Por su parte, los extractos hexánico y etilacético de las hojas demostraron efectos antinociceptivos en ratas en los tests de edema podal bajo inducción por *formalina* y *carragenina* (Jorge et al., 2004). Una fracción del extracto etanólico de las hojas rico en *quercetina-3-O-glucósido*, evidenció efectos analgésicos y antiinflamatorios en los tests de ácido acético y formalina en ratas (Nakamura et al., 1994). En un estudio de actividad afrodisíaca experimental, los extractos diclorometánico y metanólico elaborados con las hojas demostraron efectos relajantes (70% en dosis de 10 mg/ml) sobre cuerpos cavernosos de cobayos (Hnatyszyn et al., 2003). Baggio et al. (2009) observaron que la administración intraperitoneal de un extracto con alto contenido de

flavonoides redujo el vaciamiento gástrico ($ED_{50} = 89$ mg/kg) así como el tránsito intestinal ($ED_{50} = 31$ mg/kg) en ratones, lo cual sugiere que la *congorosa* sería efectiva en el tratamiento de problemas de motilidad intestinal como la diarrea. Los extractos también demostraron actividad hipotensora *in vivo*, posiblemente merced a varios mecanismos: efecto diurético, actividad sobre bradiquinina, sobre la vía prostaglandínica/AMPc y a una inhibición en la vía de la óxido nítrico / guanilato ciclase (Crestani et al., 2009 ; Lemme et al., 2013).

Toxicología - Efectos adversos

Estudios en humanos: En líneas generales la administración de infusiones de congorosa a humanos en dosis usuales es muy bien tolerada. En un estudio de toxicología clínica (fase I) sobre 7 voluntarios sanos a lo largo de 14 días de evaluación, se demostró la inocuidad del extracto (6 g de polvo de hojas en 150 ml de agua hiriente, siendo esta dosis el doble de la acostumbrada tradicionalmente). Los parámetros hematológicos, electrocardiográficos y urinarios no mostraron alteraciones. En un solo caso se observó una discreta elevación (reversible) de la urea en sangre (Carlini y Frochten, 1988).

A continuación, el mismo grupo de investigadores realizó un ensayo doble ciego sobre 24 pacientes (13 con extracto vegetal, 11 con placebo), por medio de cápsulas (200 mg c/u, a razón de 400 mg/día por 14 días) de liofilizado del extracto acuoso de *Maytenus ilicifolia* (obtenido a partir de 30 g de hoja seca en 150 ml de agua hiriente). Las mismas se suministraron a pacientes con dispepsia alta y úlceras gastroduodenales. Finalizado el estudio, se pudo constatar en todos los casos una tolerabilidad muy buena del preparado (Geocze et al., 1988). Por otro lado, se ha observado que la *maitenina* provoca algunos cuadros de dermatitis localizada cuando es administrada por vía intradérmica (Ferreira de Santana et al., 1971). En un estudio clínico efectuado sobre 24 voluntarios sanos que recibieron hasta 2.000 mg de extracto seco, no se observaron señales de toxicidad (Tabach y Oliveira, 2003). Entre las reacciones adversas esporádicas y que no justifican suspensión del tratamiento se han citado: cefaleas, somnolencia, boca seca, náuseas, amargor en la boca, temblor de manos, dolor articular en manos, cistitis y poliuria (Tabach et al., 2002).

Estudios en animales: De acuerdo con investigaciones llevadas a cabo en la Escuela Paulista de Medicina (Brasil) para la determinación de toxicidad aguda de los extractos liofilizados de *M. ilicifolia*, se constató la ausencia de efectos tóxicos en ratas. Cabe señalar que fueron ensayadas dosis de 1.360 mg/

kg y 2.720 mg/kg, equivalentes a 200 y 400 veces la dosis normal en humanos. Dosis entre 5.4 y 10.8 g/kg no revelaron efecto letal después de siete días de observación (Menezes y Carlini, 1988).

Respecto a los ensayos de toxicidad subcrónica, se realizó un estudio en ratas para evaluar los segmentos de fertilidad, teratogénesis y efecto perinatal y postnatal. Los grupos tratados que recibieron por *gavage* dosis diarias durante 30 días de extracto acuoso liofilizado, en dosis entre 40 y 80 veces superiores a las usadas en humanos (272 mg/Kg a 544 mg/Kg), no evidenciaron diferencias en cuanto al número de fases de estro ni del intervalo medio entre los períodos de estro (Carlini *et al.*, 1988).

En otro estudio de toxicidad en ratas hembras, el tratamiento con dosis de 544 mg/Kg durante 45 días antes del apareamiento no afectó el número de animales fertilizados, los días de fecundación, el número y el peso de las crías. En ningún caso se observaron malformaciones congénitas, ni se vio afectado el número de partos o la preñez. En cuanto al número de crías se observó un valor ligeramente superior en el grupo tratado, con una disminución estadísticamente significativa en el peso de las crías tratadas con dosis de 272 mg/Kg. Esta diferencia, sin embargo, desaparece después de 7, 14 y 21 días del nacimiento. No se detectaron diferencias en cuanto al reflejo postural, día de apertura de ojos o día de deambulación adulta. Las ratas adultas cuyas madres recibieron extracto de *Maytenus ilicifolia* durante la gestación no presentaron alteraciones cuando se sometieron al test comportamiento a campo abierto y de aprendizaje en el laberinto T. La administración diaria de extracto en concentraciones de 136 mg/Kg y 272 mg/Kg durante sesenta días no perjudicó la capacidad procreadora de ratas machos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre el número de crías por nidada, el peso promedio ni la fecha de parto (Carlini *et al.*, 1988). Atendiendo al uso popular de *congorosa* como contraceptivo, abortivo y emenagogo por algunas mujeres en Paraguay, norte de Argentina y Sur de Brasil, se llevó a cabo un estudio a efectos de analizar el comportamiento de extractos hidroalcohólicos de *M. ilicifolia* en diferentes fases de preñez en ratones. Las hembras tratadas con el extracto recibieron 1000 mg/kg/día, vía oral, en tanto el grupo control recibió agua destilada. Finalizado el ensayo no se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso entre los grupos tratados. En cambio se observó una disminución significativa (30.1 %) del número de sitios de implantación para los animales que recibieron el extracto en el período de preimplantación. Los extractos administrados durante o después de la implantación no produjeron un incre-

mento significativo de reabsorciones, malformaciones o muerte fetal. Tampoco se observaron efectos embrióticos ni alteraciones morfológicas en los órganos reproductivos. La actividad estrogénica de los extractos no provocó una apertura prematura de la vagina o cornificación del epitelio pero sí tuvo un efecto uterotrópico. Los hallazgos sugieren que la pérdida durante la fase de pre-implantación puede deberse al efecto de los estrógenos de la planta sobre el balance estrógeno-progesterona durante la implantación modificando la receptividad uterina del embrión, hechos que alertan sobre el uso indiscriminado de esta planta en forma natural o en derivados fitoterápicos empleados como antiulcerogénicos en mujeres embarazadas (Montanari y Bevilacqua, 2002).

Otros estudios demostraron que el extracto etanólico de las hojas administrado intraperitonealmente a ratas macho en dosis de 200 mg/k/día durante 20 días o en dosis de 800 mg/k/día por 30 días, no produce cambios o alteraciones en la espermatogénesis (Montanari *et al.*, 1998). De los estudios de toxicidad preclínicos efectuados en ratas, se demostró que las dosis de 700 y 1.400 mg/kg no influyen en el test de rotación en rueda en relación con el grupo control (tiempo de permanencia del animal en una rueda giratoria), ni altera el tiempo de sueño inducido por fenobarbital. No pudo establecerse la DL₅₀ ya que megadosis de 10.880 mg/k no provocaron efectos tóxicos de consideración en los animales testeados (Tabach y Carlini, 2000).

También se evaluó la farmacología y toxicología (aguda y subcrónica) de una mezcla 1:1 de *M. ilicifolia* y *M. aquifolia* en ratas y ratones, demostrando el preparado toxicidad cuando se administra en forma aguda o en forma prolongada (por 2-3 meses, vía oral) en dosis cientos de veces mayores que las ingeridas por el hombre. Tampoco se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad, efectos teratogénicos o inducción de teratogenicidad. Sólo en administración intraperitoneal se observaron algunos efectos sobre SNC, tales como narcolepsia y estado depresivo general (Oliveira Souza *et al.*, 1991).

Santana (1971) estudió el comportamiento farmacodinámico de la *maitenina* en el organismo de animales de laboratorio. En base a ello se determinó la DL50 de la *maitenina* la cual fue de 19,39 mg/kg por vía intraperitoneal. El recuento de eritrocitos y leucocitos fue considerado normal. Los estudios sobre corazón de sapo e intestino delgado aislado de ratas determinaron la inocuidad de la *maitenina*. Esta sustancia fue hallada en orina luego de 4 horas de su administración. La tensión arterial y la respiración en los animales no se vio afectada. El su-

ministro por vía intradérmica de 10 y 12 mg/kg de maitenina generaron irritación dérmica. Estudios toxicogenéticos para evaluar la actividad antimutagéncia de las infusiones de *M. ilicifolia* en presencia de activación metabólica, demostraron una alta y significativa inhibición de la mutagenicidad inducida por aflatoxina B₁, 2-aminofluoreno y 2-aminoantraceno, empleando tanto *Salmonella* TA-98 como TA-100, a dosis entre 25–500 mg/placa. La mayor inhibición mutagenética se observó con un 75% de las dosis (Horn y Vargas, 2003; Vargas *et al.*, 1991). Otros estudios de mutagenicidad *in vitro* demostraron que los extractos acuosos brutos de las hojas de *Maytenus ilicifolia* no producen alteraciones cromosómicas en células de médula ósea ni alteran la división celular correspondiente a células de raíz de *Allium cepa* (Camparoto *et al.*, 2002). A la luz de los resultados se concluyó que el consumo de las infusiones sería seguro cuando se administra en las dosis y durante el tiempo establecidos por la medicina tradicional (Leiva *et al.*, 2002).

Contraindicaciones y precauciones

Se cree que esta planta puede reducir la secreción láctea en mujeres durante el período de lactancia (Coimbra y Silva, 1958). Los estudios de fecundidad realizados en ratas arrojan resultados contradictorios, por lo que se desaconseja el empleo de infusiones o extractos de *congorosa* durante el primer trimestre de embarazo (Montanari y Bevilacqua, 2002). La seguridad de la planta en niños muy pequeños no ha sido estudiada, desaconsejándose en consecuencia su empleo en esas circunstancias.

Status legal

Recientemente se ha incorporado esta especie al formulario de fitoterápicos de la Farmacopea Brasileña (Ed. 2011) y en el listado de hierbas para registro sim-

plificado de medicamentos fitoterápicos (Henriques, 2001). En Brasil, *M. ilicifolia* ha sido también incorporada dentro de los proyectos de asistencia sanitaria de varios municipios pertenecientes a estados del sur del país (Maringá, Curitiba, Guarapuava, etc.). En Argentina, ha sido introducida en el año 2003 en el programa de Atención Primaria de la Salud de la Provincia de Misiones, dentro del marco-acuerdo firmado por la Asociación Argentina de Fitomedicina, el COE-Italia y el Ministerio de Salud Provincial.

Formas Galénicas

(Alonso Paz, 1992; Burgstaller Chiriani, 1994; Teske y Trentini, 1996; Alonso, 2004).

Extracto seco: Existen en el mercado brasileros productos contenido comprimidos de congorosa en base a 350 mg de extracto seco estandarizado, equivalente a 13.3 mg de taninos, calculados como ácido tánico. La misma presentación ha sido aprobada en Argentina, para su incorporación en Atención Primaria de la Salud.

Infusión: 20-30 g/l. Tomar 3 tazas diarias. Existe en Brasil una forma popular conocida como “abafado”, consistente en colocar 150 ml de agua hirviendo en 3 gr de hojas secas molidas. Luego se filtra y liofiliza (reconocido en el formulario fitoterápico de la Farmacopea Brasileña, 2011). Cada ml de este preparado (“abafado”) rinde aproximadamente 3,4 mg de residuo seco. La dosis es de 2 ml/kg, equivalente a 6,8 mg/kg de extracto seco.

Decocción (1-2%): A partir de las ramas. Esta modalidad se emplea como emenagogo en Uruguay.

Tintura: Relación 1:5, se administran 10-30 ml diarios.

Polvo desecado: 400-500 mg, 1-2 veces al día.

Uso externo: Se emplea la infusión en forma de compresas.

Referencias

- Ahmed M, Fong H *et al.* HPLC separation and quantification of maytansinoids in *Maytenus ilicifolia*. *J Chromatogr.* 1981; 213: 340-344.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario (SF): Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Alvarenga N, Canela N, Gómez R, Yaluff G, Maldonado M. Leishmanicidal activity of *Maytenus ilicifolia*. *Fitoterapia.* 2008; 79: 381-3.
- Amani S, Isla M, Vattuone M, Poch M, Sampietro A. Estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Nov 1997. Abstract P-364.
- Anvisa. Formulario Fitoterápico de la Farmacopea Brasileña. 1 ed. Brasilia, 2011.
- Araújo Júnior R, Oliveira A, Pessoa J, Garcia V, Guerra G, Soares L, Souza T, Petrovick P, Araújo A. Maytenus ilicifolia dry extract protects normal cells, induces apoptosis and regulates Bcl-2 in human cancer cells. *Exp Biol Med (Mawwood).* 2013; 238(11):1251-8.

- Arenas P, Moreno Azorero R. Plants of common uses in paraguayan folk medicine for regulating fertility. *Econ Bot.* 1977; 31: 298-301.
- Ataide J, Gomez A, Lapa A, Abreu L. Atividade contraceptiva do extracto etanólico de *Maytenus rigida* Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. VIII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Manaus, 1984.
- Bandoni A. Survey of Argentine medicinal plants. Folklore and Phytochemical Screening. II. *Econ. Bot.* 1976; 30: 161-166.
- Baggio C, Freitas C, Mayer B, Dos Santos A, et al. Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. *J. Ethnopharmacol.* 2009; 123: 385-91.
- Baggio C, Freitas C, Otofugi G de M, Cipriani T, et al. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H₊,K₊-ATPase activity and formation of nitric oxide. *J Ethnopharmacol.* 2007; 113: 433-40.
- Baggio C, Freitas C, Twardowschy A, dos Santosa A, Mayer B, Potrich F, Cipriani T, Sasaki G et al. In vivo/in vitro studies of the effects of the type II arabinogalactan isolated from *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek on the gastrointestinal tract of rats. *Z Naturforsch C.* 2012; 67(7-8):405-10.
- Bernal H, Correa J. Monografía de *Maytenus boaria*. En: Especies vegetales promisorias de los países latinoamericanos miembros del Convenio Andrés Bello. Colombia, CYTED, 1989.
- Bernardi H, Wasicky M. A propósito da alegada existéncia de cafeína no *Maytenus ilicifolia*. *Trib. Farm.* 1963; 31: 38-39.
- Bhakuni D, Mayer M, Poyer K, Poyer J, et al. Anticancer agents from Chilean plants: *Maytenus boaria*. *Rev Latinoamericana de Química.* 1973; 4: 166-170.
- Bossolani M Mecanismo molecular da ação anti-secretora ácida gástrica de extratos e frações isoladas de *Maytenus ilicifolia* Mart. e *Maytenus aquifolium* Mart. Tese de mestrado. Departamento de Farmacologia. UNIFESP. 2000.
- Bringel A et al. Antifertility screening of selected plants in female rats. *Lloydia* 1976; 39: 475.
- Buffa Filho W, Corsino J, Bolzani da Silva V, Furlan M, et al. Quantitative determination for cytotoxic Friedo-nor-oleanane derivatives from five morphological types of *Maytenus ilicifolia* by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Phytochem. Anal.* 2002; 13: 75-78.
- Cabanillas F et al. Phase I study of Maytansine using a 3-day schedule. *Cancer Treatments Report.* 1976; 60: 1127-1139.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo IV. Buenos Aires: Colección INTA, 1965; 136-137.
- Camparoto M, Teixeira R, Mantovani M, Vicentini V. Effects of *M. ilicifolia* and *Bauhinia candicans* infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells. *Genetics Molec Biol* 2002; 25 (1): 85-9.
- Carlini E et al. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinheira santa" e outras). San Pablo (Brasil): Central de Medicamentos. AFIP, 1988.
- Carlini E, Frochten G. Toxicología Clínica (Fase I.) da "espinheira santa" (*Maytenus ilicifolia*). Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinheira santa" e outras). San Pablo (Brasil): Central de Medicamentos. AFIP, 1988; 67-73.
- Carvalho E, Martins A, Bassani V, González Ortega G, et al. Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-339.
- Chabner B et al. Initial clinical trials of Maytansine, and antitumor plant alkaloid. *Cancer Treatment Reports.* 1978; 62: 429-433.
- Cipriani T, Mellinger C, de Souza L, Baggio C, et al. A polysaccharide from a tea (infusion) of *Maytenus ilicifolia* leaves with anti-ulcer protective effects. *J Nat Prod.* 2006; 69: 1018-21.
- Coimbra R, Silva E. Notas de Fitoterapia. Catálogo de Dados Principais Sobre Plantas Utilizadas em Medicina e Farmacia. 2 ed. Rio de Janeiro: Lab. Clínico Silva Araújo, 1958.
- Cordeiro P, Vilegas J, Lanças F. HRGC-MS Analysis of Terpenoids from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* ("Espinheira Santa"). *J Braz Chem Soc.* 1999; 10: 523-526.
- Corrêa P. Dicionário das Plantas Uteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. Vol. 6. Rio de Janeiro: IBDF, 1984.
- Costa P, Ferreira P, Bolzani V da S, Furlan M, et al. Antiproliferative activity of pristimerin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) in human HL-60 cells. *Toxicol. In Vitro* 2008; 22: 854-63.
- Crestani S, Rattmann Y, Cipriani T, de Souza L, et al. A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from *Maytenus ilicifolia*. *Vascul Pharmacol* 2009; 51(1):57-63.
- Cunico M, Cirio G, Miguel O, Miguel M, et al. Contribuição ao estudo da atividade antifúngica de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. (Celastraceae). *Rev Brasil Farmacogn.* 2002; 12: 69-73
- De Souza L, Cipriani T, Iacomini M, Gorin P, Sasaki G. HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *J Pharm Biomed Anal.* 2008; 47: 59-67.
- Debiasi Alberton M, Barcellos Falkenberg D de, Barcellos Falkenberg M de. Análise cromatográfica de fitoterápicos a base de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). *Rev Brasil Farmacogn* 2002; 12 (Supl.) 11-13.
- Di Stasi L, Hiruma Lima C. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica.* 2 ed. São Paulo (Brasil): UNESP, 2002; 332-336.

- Dos Santos V, Dos Santos D, Castro-Gamboa I, Zanoni M, Furlán M. Evaluation of antioxidant capacity and synergistic associations of quinonemethide triterpenes and phenolic substances from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *Molecules* 2010; 15(10): 6956-73.
- Duke J. The Role of Medicinal Plants in health Care in India. En: Michael J. Balick, Elaine Elisabetsky, Sarah A. Laird. *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. Columbia University Press, 1996.
- Faleiros I, Santos D, et al. Efeito antiulcerogénico de frações hexâmicas das folhas de *Maytenus ilicifolia*. XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná, 1992; 42.
- Fernández J, Olano I, Vásquez A, Ferreira F, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996.
- Ferreira P, De Oliveira C, De Oliveira A, Lopes M, et al. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. *Planta. March* № 10 2004.
- Ferreira R, Subtil J, Subtil T, Niero R. Estudo da morfologia e anatomia de algumas espécies de espinheira santa encontradas em Itajaí-SC. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Itajaí-SC, 15-18 set 2003. Abstract P-183.
- Ferreira de Santana C et al. Primeiras observações sobre emprego da maitenina em pacientes cancerosos. *Rev do Instituto de Antibiótico*. 1971; 11: 37-49.
- Foglio M, Rehder V, Duarte M, Muller C, Queiroga C. Screening da atividade antimicrobiana de extratos e frações ativas de plantas medicinais através de ensaios bioautográficos in vitro. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos, Chile, 1999.
- Fox B. Medicinal Plants in Tropical Medicine: Natural Products in Cancer Treatment from Bench to Clinic. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 1991; 85: 22-25.
- Geocze S, Vilela M, Chaves B, Ferrari A. Tratamento de pacientes portadores de dispesia alta ou de úlcera péptica com preparações de *Maytenus ilicifolia*. En: Estudo de Ação Antiúlcera Gástrica de Plantas Brasileiras. San Pablo (Brasil): Central de Medicamentos. CEME. Ministerio da Saúde, 1988; 75-87.
- González M, Vallarino A. Plantas de la Medicina vulgar del Uruguay. Montevideo: Talleres Gráficos Cerrito, 1937.
- Gonçalves de Lima O et al. Sustancias antimicrobianas de plantas superiores. *Rev Inst Antib*. 1971; 11: 37-39.
- González A, González C, Ferro E, Ravelo A, Domínguez X. Triterpenes from *Celastraceae*. *J Ch Res*. 1988; (S): 20-21.
- González F, Portela T, Stipp E, Di Stasi L. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. *J Ethnopharmacol*. 2001; 77: 41-47.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales (alimenticias y útiles) utilizadas en Paraguay. Asunción: Edit. Servilibro, 1986.
- Gullo F, Sardi J, Santos V, Sangalli-Leite F, et al. Antifungal activity of maytenin and pristimerin. *Evid Based Compl Alternat Med*. 2012; 340787.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Gutiérrez F, Estévez-Braun A, Ravelo A, Astudillo L, Zarate R. Terpenoids from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*. *J Nat Prod*. 2007; 70: 1049-52.
- Hartwell J et al. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*. 1968; 31: 114.
- Henriques A. Plantas Medicinais e a Farmacopéia Brasileira. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina., 8-11 abr 2001.
- Henriques A, Zuanazzi J, Mentz L, Vignoli da Silva M, et al. *Maytenus ilicifolia (espinheira santa)*. Monografía Ri-profito-CYTED. Informe Personal. 2001.
- Hnatyszyn O, Moscatelli V, García J, Rondina R, et al. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pigs. *Phytomedicine*. 2003; 10: 669-674.
- Horn R, Vargas V. Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the Salmonella/microsome assay. *Mutagenesis*. 2003; 18: 113-118.
- Hurrell J, Bazzano D. Arbustos I. Biota Rioplatense VIII. Buenos Aires: LOLA, 2003; 68-69.
- Itokawa H, Shirota O. Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry*. 1991; 30: 3713-3716.
- Jorge R, Leite J, Oliveira A, Tagliati C. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. *J Ethnopharmacol*. 2004; 94: 93-100.
- Kohn L, Queiroga C, Martini M, Barata L, Porto P, Souza L, Arns C. In vitro antiviral activity of Brazilian plants (*Maytenus ilicifolia* and *Aniba rosaeodora*) against bovine herpesvirus type 5 and avian metapneumovirus. *Pharm Biol*. 2012; 50(10):1269-75.
- Kupchan S. Novel plant derived tumor inhibitors and their mechanisms of actions. *Cancer Treatment Rep*. 1976; 60: 115-116.
- Lacourt L, Nolla D. Índice de nutrientes no extrato aquoso de 4 plantas medicinais brasileiras. IV Jornada Catari-

- nense de Plantas Medicinais. Itajaí, SC. 15-18 set 2003. Abstract P-199.
- Leite J, Rastrelli L, Romussi G, Oliveira A, et al. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). *J Agric Food Chem.* 2001; 49: 3796-3801.
 - Leme T dos Santos, Prando T, Gasparotto F, de Souza P, Crestani S, de Souza L, Cipriani T, Lourenço E, Gasparotto A Jr. Role of prostaglandin/cAMP pathway in the diuretic and hypotensive effects of purified fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae). *J Ethnopharmacol.* 2013; 150(1):154-61.
 - Marini Bettolo G. Chemistry of the active principles of Celastraceae. *Farmaco Ed.* 1974; 29: 551-568.
 - Martins A, González Ortega G, Bassani V. Validation of the spectrophotometric tannin quantitation method by co-precipitation with casein in *Maytenus ilicifolia* aqueous extract. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, nov 1997. Abstract P-449.
 - Martins A, Bassani V, González Ortega G, Gutierrez S, Petrovick P. Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. *Acta Farm Bonaerense* 2003; 22: 29-34.
 - Martínez Crovetto X. Las plantas utilizadas en medicina popular en el Noroeste de Corrientes (Argentina). *Misce- lánea.* 1981; 69: 1-140.
 - Mattei R, Carlini E. Propriedades antioxidantes da *Pfaffia paniculata*, *Heteropteris aphrodisiaca* e *Maytenus ilicifolia*. En: XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Aguas de Lindóia. Anais do XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Águas de Lindóia. 1998; 54.
 - Melillo de Magalhães P. Agrotecnología para el cultivo de espinheira santa o sombra de toro. En: Martínez J, Bernal H, Cáceres A (Ed.). Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales de Iberoamérica. Convenio Andrés Bello: CYTED, 2000.
 - Melo S, Soares F, Da Costa R, Da Silva C. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. *Mutat Res.* 2001; 496: 33-38.
 - Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal (Paraguay). *Parodiana.* 1997; 10: 75-89.
 - Monache F et al. Maitenin: a new antitumoral substance from *Maytenus* spp. *Gazz Chim Italiana.* 1972; 102: 317-320.
 - Montanari T, De Carvalho J, Dolder H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss on spermatogenesis. *Contraception.* 1998; 57: 146.
 - Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. *Contraception.* 2002; 65: 171-175.
 - Morello A, Muñoz O, Zelada U, Repetto Y. Enfermedad de Chagas: Actividad de sesquiterpenos aislados de maitenes chilenos. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, nov 1997. Abstract P-291.
 - Mossi A, Cansian R, Carvalho A, Dariva C, et al. Extraction and characterization of volatile compounds in *Maytenus ilicifolia*, using high-pressure CO₂. *Fitoterapia.* 2004; 75: 168-178.
 - Mossi A, Mazutti M, Paroul N, Corazza M, et al. Chemical variation of tannins and triterpenes in Brazilian populations of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. *Braz J Bio* 2010; 69(2): 339-45.
 - Moujir L, Gutiérrez Navarro A, González A, Ravelo A, Luis J. The relationship between structure and antimicrobial activity in quinones from the Celastrae II. *Farmaco* 1998; 43: 501-506.
 - Nakamura M, Kakasumi T, Yumito M, Toyokichi Y. *Maytenus ilicifolia* extracts, especially quercetin-3-O-glucoside, as analgesic and anti-inflammatory agents. *Japan Kokai Tokkyo JP.* 1994; 8 (133): 981.
 - Niero R, Moser R, Busato A, Yunes R, et al. A comparative chemical study of *Maytenus ilicifolia* Mart. Reiss and *Maytenus robusta* Reiss. *Z Naturforsch.* 2001; 56: 158-161.
 - O'Connell M et al. Phase II trial of Maytansine in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Treatment Reports.* 1978; 62: 1237-1238.
 - Okano R. Estudos taxonômicos do gênero *Maytenus* (Celastraceae) do Brasil extra-amazônico. Tese de Doutorado. Univ. Estadual de Campinas. Campinas, Brasil. 18 March 1992; 253.
 - Oliveira A, Zaho Hua W, Gontuo C, Recio R, et al. Efeito de sustancias isoladas do extracto aquoso das folhas de *Maytenus ilicifolia* sobre a secreção gastrica de acido. Anais XII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná, 1992; 055.
 - Oliveira Souza M et al. Antiulcerogenic activities of two species of *Maytenus* in laboratory animals. *J Ethnopharmacol.* 1991; 34: 21-27.
 - Oliveira Souza M, Monteiro M, Macaubas C, Barbosa V, Carlini E. Pharmacologics and toxicologics effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J Ethnopharmacol.* 1991; 34: 29-41.
 - Ohsaki A, Imai Y, Naruse M, Ayabe S, et al. Four new triterpenoids from *Maytenus ilicifolia*. *J Nat Prod.* 2004; 67: 469-471.
 - Pereira M. Active principle and other basic constituents of *M. ilicifolia*. *Rev Bras Quim* 1962; 54: 416-417.

- Pereira Soares A, Rodriguez R, Cerdeira R, Franca S. Isolamento de metabolitos de *Maytenus ilicifolia* associadas á acao antiúlcera gástrica. Anais XII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, 1992.
- Pérez de Paz P. Manual de medicina popular Canaria. Santa Cruz de Tenerife: Centro de la Cultura Popular Canaria, Lit. Romero, 1990; 32.
- Pullen C, Schmitz P, Hoffmann D, Meurer K, et al. Occurrence and non-detectability of maytansinoids in individual plants of the genera *Maytenus* and *Putterlickia*. Phytochemistry 2003; 62: 377-387.
- Queiroga C, Dias P. Avaliação da atividade antiulcerogênica de friedelina e friedelan-3-ol isolados das folhas de *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 1998. Resumos 03.124.
- Queiroga C, Silva G, Dias P, Possenti A, De Carvalho J. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3-beta-ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia*. J Ethnopharmacol. 2000; 72: 465-468.
- Radomski M, Wisniewski, Santos C. Tannin and total content of N, P, Mg, K, Fe, Mn, Cu, Zn, Al, B and Si, in *Maytenus ilicifolia* Mart. leaves. Wocmap II. Mendoza, Argentina. Nov 1997. Abstract P-318.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Robledo M, Kramer F, Bargardi S. Ensayos de actividad antimicrobiana de extractos crudos de *Maytenus ilicifolia* (congorosa). Abstract P-41. Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. 29-31 oct 2003. Posadas, Misiones.
- Santana F. Estudios farmacodinámicos e histopatológicos de maitenina. Rev Inst Antibiot 1971; 11: 61-7.
- Santos V, Regasini L, Nogueira C, Passerini G, et al. Antiprotozoal Sesquiterpene Pyridine Alkaloids from *Maytenus ilicifolia*. J Nat Prod 2012; 75(5): 991-5.
- Sauro M. La Congorosa. Rev Plantas Medicinales para la Salud. CETAAR. 1997; 8: 19-22.
- Shirota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhuasca*. J Nat Prod. 1994; 57: 1675-1681.
- Silva C, Récio R. Coleta e avaliação dos compostos fitoquímicos da espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*). XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná, 1990.
- Simões C, Auler Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stehmann J. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Editora da Universidades. Univ. Federal do Rio Grande do Sul, 1986.
- Soares L, Oliveira A, Ortega G, Petrovick P. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. J Pharm Biomed Anal. 2004; 36: 787-790.
- Souza Formigoni M, Oliveira M, Monteiro M, Da Silveira-Filho N, et al. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. J Ethnopharmacol. 1991; 34: 21-27.
- Tabach R, Carlini E. Avaliação toxicológica e anti-ulcerogênicos de um novo extrato de maytenus ilicifolia. En: XVI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Anais do XVI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Recife, 2000; 214.
- Tabach R, Rodríguez E, Moura Y, Carlini E. Espinheira santa: Efeitos no pH, volume e índice de úlceras estomacais. Estudos experimentais e clínicos. Rev Racine. 2001; 61: 44-48.
- Tabach R, Carlini E, Moura Y. Um novo extrato de *Maytenus ilicifolia*. Toxicologia clínica. Fase I. Avaliação em seres humanos. Rev Racine 2002; 71: 38-43.
- Tabach R, Oliveira W. Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss produced by a jet spouted bed dryer. Pharmazie. 2003; 58 (8):573-576
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires, Hemisferio Sur, 1980.
- Vargas V, Vera M, Guidobono R. Genotoxicity of plants extracts. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991; 86: 67-70.
- Viana Leite J, Braga de Oliveira A, Dias de Souza (filho) J, Romussi G, et al. Heterosídeos flavónicos do extrato aquoso das folhas de *M. ilicifolia* (espinheira santa). Depto. Química, Faculdade de Farmacia. Univ. Federal de Minas Gerais, Brasil, 2003.

Contrayerba

Nombre Científico: *Dorstenia brasiliensis* Lam.

Familia: Moraceae.

Nombres populares:

Español: *contrayerba, higerilla* (Argentina), *sapirarí* (Bolivia).

Portugués: *carapiá, carapá, cayapiá, contra-erva, conta de serpente, eiga-eiga, figueirilha*.

Inglés: *bezoar*.

Otros: *caapiá-assu, taropé* (Guaraní).

Sinonimia: *Dorstenia amazonica* Carauta C. Valente & Barth, *D. heingeri*

Carauta & C. Valente, *D. infundibuliformis* Lodd., *D. montana* Herzog, *D.*

montevidensis Miq., *D. pernambucana* Arruda, *D. sabanensis* Cuatrec., *D.*

schulzii Carauta C. Valente & Duna de Araujo, *D. tomentosa* Fisco. & C.A.

Mey, *D. tubicina* Ruiz & Pavón.



Resumen

Dorstenia brasiliensis (Moráceas) es una hierba medicinal que se extiende por todo el neotrópico. Pertenece a la familia de las Moráceas, se la conoce por el nombre popular de contrayerba gracias a que su principal uso es como alexifármaco, es decir, en el tratamiento de picaduras de serpientes. Si bien posee otras aplicaciones medicinales, es en este campo donde se llevaron a cabo algunos estudios farmacológicos. En ellos se demuestra que la contrayerba presentaría actividad analgésica, antiinflamatoria, y que algunos de los compuestos presentes en la planta podrían actuar por reemplazo de proteínas antitóxicas presentes en el suero sanguíneo de algunos animales, produciendo así la acción descripta.

Summary

Dorstenia brasiliensis (Moraceae) is a medicinal herb widely distributed throughout the Neotropics. Known by the popular name of bezoar, this species belongs to the Moraceae family, and is mostly reputed as an anti-venom agent. Although several medicinal uses are attributed to *D. brasiliensis*, it is in this pharmacological field where most research has been carried out. In fact, the extracts have shown anti-inflammatory and analgesic activity in vivo, while it has been stated that some compounds present in the plant could act in a similar way to that of antitoxic serum proteins with venom neutralizing capacity, such as those produced by some animals.

Descripción botánica

Hierba perenne, caracterizada por presentar un tallo pequeño, raíz tuberosa simple o ramificada, nudosa, de hasta 10 cm de extensión; hojas ovado-cordadas con borde entero y crenado, de 8 cm de largo por 6 cm de ancho, con la cara superior áspera y la inferior pilosa, dispuestas en espiral conformando una roseta basal; flores monoicas, diminutas, agrupadas sobre un receptáculo común pedunculado plano, carnoso, que puede alcanzar más de 2 cm de espesor, comúnmente orbicular o elíptico. La parte superior del receptáculo común lleva muchas flores masculinas, entre las cuales se distinguen los frutos nacientes que indican la mezcla con flores femeninas (Cabrera, 1967).

Distribución geográfica - Ecología

Se extiende desde México hasta Argentina. Es bastante común en las cercanías de Montevideo (Uruguay), sur de Brasil, Paraguay, noroeste y nordeste de Argentina.

Parte utilizada

El rizoma. Es suavemente aromática y de sabor picante.

Adulterantes

Se puede falsificar con otras especies del género *Dorstenia* y con algunas raíces de especies del género *Ficus*.

Agrotecnología de cultivo

No se obtuvieron datos.

Historia

No existen demasiadas referencias históricas del uso medicinal de la *contrayerba*. En su obra *La Medicina en "el Paraguay Natural"* (1948), Sánchez Labrador refiere a su uso durante la colonia en la región guaranítica. Entre otros comentarios, dice “*la raíz mascada deja un gusto algo picante en la lengua. Estímase con razón por un remedio singular contra los venenos. Es también específico contra la disentería. Puédese usar toda la hierba. Para esto se pone en infusión, y se da al que padece la disentería por la mañana en ayunas, hace purgar, y juntamente detiene el curso disentérico*”. En el noroeste argentino se la buscó con intensidad por los españoles comandados por Diego de Rojas en épocas de la colonización. Durante las reyertas con indígenas de la zona de Tafí, muchos españoles sucumbían por las flechas envenenadas, incluyendo entre ellos al propio Diego de Rojas. En ocasión de tener prisionero a un indígena, los españoles le clavaron una flecha (no envenenada) y lo dejaron escapar. Al seguirlo, encontraron que el indígena arrancaba la planta de la *contrayerba* para contrarrestar el supuesto veneno que tenía la flecha clavada. Ya con este dato, los españoles habían encontrado el famoso antídoto que les permitió terminar triunfantes la conquista de la región del noroeste (Pérez de Nucci, 1988).

Usos etnomedicinales

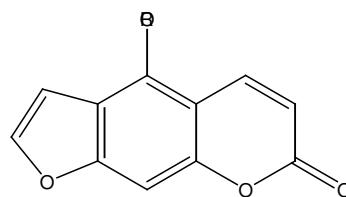
En Argentina emplean las hojas como febrífugo, diurético, emenagogo, contra el veneno de serpientes y como abortivo. En el noroeste de Argentina lo emplean también como sahumerio contra el “mal aire” y el dolor de oídos (Bandoni *et al.*, 1976; Pérez de Nucci, 1988). En Brasil es utilizada para tratamiento de fiebres intermitentes, dismenorreas, atonía del aparato digestivo, gastritis, disentería, orquitis, tónico-estimulante, reumatismo, dermatitis, como expectorante, alexifármaco (contra picaduras de serpientes) y en diarreas crónicas (Mors *et al.*, 2000; Simoes *et al.*, 1986 ; Bieski *et al.*, 2012). En Paraguay la emplean para control de fertilidad. En Guatemala como tónico-estimulante, febrífugo, emenagogo, antigripal y antidiarreico (Cáceres *et al.*, 2001).

Constitución química

Rizoma: Los estudios químicos de la *contrayerba* indican la presencia de ácido benzoico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico. También se ha señalado la presencia de un cardenólido esteroidal (*si-riogenina*), catequina, epicatequina, y furanocumarinas (*bergapteno*, *bergaptol*, etc.), los triterpenos

ácido dorsténico A y B, un flavano monoprenilado y dos furanocumarinas. Se ha señalado la presencia del alcaloide *dorstenina*, *cajapina* y *contrayerbina* (Albuquerque, 1989; Domínguez, 1928).

Hojas: Se han hallado vestigios de *alcaloides* (Men-diondo *et al.*, 1973).



R = H (**bergaptol**)

R = CH₃ (**bergapteno**)

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento se realizaron muy pocos estudios farmacológicos con la *contrayerba*, y no existen ensayos en humanos hasta la fecha.

Actividad analgésica - antiinflamatoria: Se observó que muchas de las plantas reputadas como alexifármacos (contravenenos de serpientes) presentan actividad analgésica y antiinflamatoria. En el caso de *D. brasiliensis*, el ensayo realizado tras la administración de la infusión de la planta seca al 10% y de la planta fresca al 20% en ratas posteriormente tratadas con ácido acético en forma intraperitoneal, demostró una disminución en el número de contorciones (actividad analgésica) así como con el pasaje de la tintura azul de Evans (actividad antiinflamatoria) (Ruppelt *et al.*, 1991). Por otro lado, y teniendo en cuenta la evidencia presentada en estudios realizados por Mors *et al.* (2000), se infiere que algunas de las micromoléculas que neutralizan venenos de serpientes actúan mediante el reemplazo de proteínas antitóxicas presentes en el suero sanguíneo de algunos animales, produciendo así la acción descripta.

Otras acciones de interés: El extracto acuoso de las raíces administrado a ratones por vía intraperitoneal en dosis de 1 g/k no arrojó actividad antimarialaria contra *Plasmodium berghei* (Carvalho *et al.*, 1991). Una especie emparentada en el África, *D. multiradiata*, demostró actividad antileishmaniasica *in vitro* en concentraciones de 50 ug/ml (De Carvalho *et al.*, 2001; Iwu *et al.*, 1992). A su vez, se documentó una leve actividad larvicia y antimicrobiana a partir del extracto diclorometánico de la planta entera (Terreaux *et al.*, 1995). Los ácidos *dorsdénico A* y *B*

demostraron actividad citotóxica moderada frente a células de leucemia L-1210 y HL-60 (Uchiyama et al., 2002).

Toxicología - Efectos adversos

La planta puede acarrear fototoxicidad (*furanocumarinas*) en caso de consumo y exposición solar (Gruenwald, 1998).

brasiliensis durante el embarazo, hasta tanto se realicen los ensayos correspondientes.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Del rizoma al 2-5%. Se toman 2-3 tazas al día.

Decocción: 20 g/l del rizoma. En aplicación externa (Lifchitz, 1974).

Contraindicaciones

En vista de su empleo como abortivo en medicina popular, no se recomienda el empleo de *D. brasiliensis*.

Referencias

- Albuquerque J. Plantas Medicinais de Uso Popular. Brasilia: ABEAS, 1989.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine medicinal plants, folklore and phytochemical screening. Econ Bot. 1976; 30: 161-185.
- Bieski I, Rios Santos F, de Oliveira R, Espinosa M, Macedo M, Albuquerque U, de Oliveira Martins D. Ethnopharmacology of medicinal plants of the pantanal region (mato grosso, Brazil). Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:272749.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo IV, parte 3^a. Buenos Aires: INTA, 1967.
- Cáceres A, Rastrelli L, De Simone F, De Martino G, et al. Furanocoumarins from the aerial parts of *Dorstenia contrajerva*. Fitoterapia. 2001; 72: 376-381.
- Carvalho L, Branda M, Santo Filho D, Lopez J, Kretell A. Berghei-infected mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture. Braz J Med Biol Res. 1991; 24: 1113-1123.
- De Carvalho P, Ferreira E. Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. Fitoterapia. 2001; 72: 599-618.
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Buenos Aires: Buenos Aires, 1928.
- Gruenwald J (Ed.). PDR for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Co, 1998.
- Iwu M, Jackson J, Tally J, Klayman D. Evaluation of plant extracts for antileishmanial activity using a mechanism-based radiorespirometric microtechnique. Planta Med. 1992; 58: 436-441.
- Lifchitz A. Plantas Medicinales. Guía Práctica de Botánica Medicinal. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Estudio fitoquímico de plantas indígenas (V). Biol Prod Vegetal 1973; 10: 137-141.
- Mors W, do Nascimento M, Ruppelt Pereira B, Alvares Pereira N. Plant natural products active against snake bite - the molecular approach. Phytochemistry. 2000; 55: 627-642.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Pérez de Nucci A. La Medicina tradicional del Noroeste argentino. Buenos Aires: Ed. del Sol, 1988.
- Ruppelt B, Pereira E, Goncalvez L, Pereira N. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom. I. Analgesic and anti-inflammatory activities. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991; 86 (Suppl 2): 203-205.
- Sánchez Labrador J. *La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)"*. Exposición cometada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Simoes C, Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stelmann J. Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: EDUNISUL, 1986.
- Terreaux C, Maillard M, Stoeckli Evans H, Gupta M, et al. Structure revision of furanocoumarin from *Dorstenia contrajerva*. Phytochemistry. 1995; 39: 645.
- Uchiyama T, Hara S, Makino M, Fujimoto Y. Seco-adianane-type triterpenoids from *Dorstenia brasiliensis* (Moraceae). Phytochemistry. 2002; 60: 761-764.

Copa copa

Nombre Científico: *Artemisia copa* Phil.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *copa copa*.



Resumen

Artemisia copa (Asteraceae) es una planta endémica del noroeste argentino y norte de Chile. Conocida por el nombre vulgar de *copa copa*, su uso medicinal se centra en el tratamiento de la hipertensión arterial, cefaleas, dolores de estómago y reumáticos, como antipirético, y en el tratamiento de afecciones respiratorias. Hasta el momento sólo existen algunos estudios farmacológicos *in vivo* realizados con esta planta, en los cuales se validan en forma parcial las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y sedantes atribuidas por la medicina popular. La actividad antimicótica observada *in vitro* podría resultar de interés en el tratamiento de candidiasis.

Summary

Artemisia copa (Asteraceae) is an endemic plant from Northwestern Argentina and Northern Chile. Commonly known by the name of *copa copa*, its medicinal use is mainly focused on the treatment of hypertension, head and stomach ache, rheumatism, fever and respiratory diseases. To date, only a few *in vivo* pharmacological studies have been reported for this plant, suggesting that the extracts possess analgesic, antiinflammatory and sedative properties, thus partially validating its popular uses. On the other hand, the antimycotic activity observed *in vitro* could be of interest in the treatment of candidiasis.

Descripción botánica

Hierba de tallos ramosos y vellosos, de 30-60 cm de alto, hojas subenteras a divididas, alargadas, capítulos conformados por pequeñas flores hermafroditas o unisexuales, dispuestas en capítulos axilares o terminales, con flósculos característicos. Las brácteas involucrales poseen un borde papiráceo y el receptáculo carece de escamas. El fruto es un aquenio que no posee vilano.

Distribución geográfica - Ecología

Esta planta es endémica del noroeste argentino y norte de Chile. Se encuentra en Argentina en las altas montañas y mesetas del noroeste, desde Jujuy a La Rioja (provincia Punaña del Dominio Andino) y por las altas montañas del oeste: Jujuy, Salta, Catamarca, Mendoza, etc. (provincia altoandina del Dominio Andino). (Ratera y Ratera, 1980).

Usos etnomedicinales

El uso medicinal de *A. copa* en el noroeste de la Argentina es muy común. La infusión de la planta se utiliza para disminuir la presión arterial, calmar el dolor de estómago, las neumonías, etc. El fuerte aroma de sus hojas se recomienda para calmar el dolor de cabeza. Las fricciones de hojas maceradas en alcohol (solas o junto con *Werneria poposa*) son muy indicadas para los dolores reumáticos (Abella *et al.*, 1997; Ratera y Ratera, 1980). Giberti (1983) también la menciona, indicando que se encuentra en los mercados locales y herboristerías de la región noroeste. Según el autor, la infusión de las partes aéreas se encuentra indicada como antitusivo, digestivo, antipirético, antihipertensivo, y en el tratamiento de afecciones respiratorias. También se indica la infusión de las hojas para tratar resfriados (Pérez de Nucci, 1988).

Parte utilizada

Principalmente hojas y tallos, y secundariamente la planta entera.

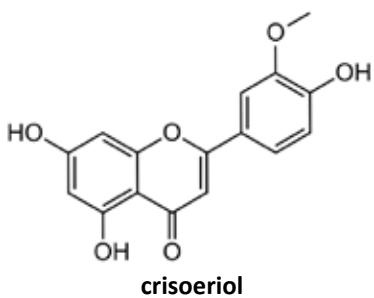
Historia

La especie cuenta con una tradición de uso antiguo por parte de indígenas del norte de Argentina, en especial como digestivo, para combatir resfriados y como antirreumático (Pérez de Nucci, 1988).

Composición química

Hojas: Se identificaron cuatro flavonoides: *jaceidina*, *jaceidina-7-metil-éter*, *luteolina*, y *kaemferol-6-metil-éter-3-ramnoglucósido* (Quarenghi de Riera *et al.*, 1991). Del extracto etanólico se aislaron dos nuevos flavonoides: *luteolina-7-metil-éter* y *luteolina-3'-metil-éter = crisoeriol* (Moscatelli *et al.*, 2002). Estudios recientes indican el aislamiento de la *dihidroxi-6,7,3',4'-tetrametoxiflavona*, en tanto anteriores reportes indicaron la presencia de ésteres del *ácido isovaelriánico* (Morales *et al.*, 2003). Moscatelli *et al.* (2006) reportaron la presencia de los flavonoides *espinacetina*, *jaceosidina*, *axillarina*, *penduletina*, y *tricina*, confirmando a su vez la presencia de *crisoeriol*.

Aceite esencial: La destilación de hojas y tallos jóvenes reveló la presencia de 26 componentes, siendo los mayoritarios: *linaloil* (21,83%) y *hotrienol* (11,35%). El rendimiento de la esencia fue del 0,9% en peso seco. Otros compuestos importantes que han podido ser identificados son los alcoholes alifáticos: *3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol* y *3,7-dimetil-1,5,7-octatrien-3-ol* (Abella *et al.*, 1997).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son escasos los ensayos farmacológico realizado para *A. copa*. En el más importante se intentó validar las propiedades analgésicas y antiinflamatorias atribuidas a esta especie por la medicina popular (Miño *et al.*, 2004). Los resultados se resumen a continuación:

Actividad sobre el SNC: Se observó actividad analgésica *in vivo* en el ensayo de contorsiones inducidas por inyección de *ácido acético* para un extracto acuoso (partes aéreas) a dosis de 500 y 1000 mg/kg p.o. (porcentaje de inhibición de 23 y 53, respectivamente). Asimismo, se observó una inhibición de 39% en el test de *formalina* (segunda fase). En este último caso no se observaron efectos antagonistas por inyección previa de *naloxona* 5mg/kg i.p. Por último, en el ensayo de plato caliente no se observaron analgésicos efectos significativos (Miño *et al.*, 2004). En un estudio posterior los mismos autores también observaron actividad sedante *in vivo* en el extracto acuoso en diferentes modelos incluyendo hipnosis inducida con *pentobarbital*, actividad locomotora, ansiolítica, y actividad anticonvulsiva en convulsiones inducidas con *pentilenetetrazol* (Miño *et al.*, 2010).

Acción antiinflamatoria - analgésica: Miño *et al.* (2004) estudiaron la actividad antiinflamatoria de los extractos diclorometánico y etanólico. Para ello, se utilizaron dos modelos: inflamación plantar inducida con *carragenina* en ratas, e inflamación auricular inducida con *12-O-tetradecanoilforbol-13 acetato* (TPA) y *ácido araquídónico* (AA) en ratones. Ambos extractos suministrados por vía oral mostraron, en el ensayo de TPA, actividad antiinflamatoria del orden del 88% y 54%, respectivamente. El extracto etanólico produjo una inhibición del 37% en el ensayo de AA. No se observaron efectos antiinflamatorios en el test de *carragenina* a dosis de 300 mg/kg p.o. y 100 mg/kg i.p. Debido a que existen evidencias de que la *luteolina* y sus derivados poseen actividad antitumoral, antioxidante, antiinflamatoria, y analgésica, los autores sugieren que los resultados obtenidos podrían deberse a la presencia de dichos compuestos. Al respecto, un estudio *in vitro* realizado con diferentes extractos de *A. copa* no demostró propiedades antioxidantes (Pérez García *et al.*, 2001).

Sin embargo, y mediante el fraccionamiento dirigido de los extractos etanólico y diclorometano, Moscatelli *et al.* (2006) aislaron los flavonoides *spinetina*, *jaceosidina*, *axillarina*, *penduletina*, *tricina*, y *crisoeriol* como posibles principios activos de la planta. Observaron que el primero y segundo inhiben la producción de óxido nítrico en un modelo *in vitro* de macrófagos murinos (RAW 264.7). También determinaron que todos los flavonoides mencionados reducen los niveles de *prostaglandina E2*, inhiben en forma parcial la actividad de la *fosfolipasa A2*, y que la *jaceosidina* inhibe la *ciclooxygenasa-2* en forma dosis dependiente ($IC_{50} = 2.8$ microM), proponiendo así un posible mecanismo de acción antiinflamatoria.

Un nuevo estudio, realizado con el macerado alcohólico de las hojas de *A. copa*, demostró efectos analgésicos en ratas en los tests de formalina e injuria de cola de ratón. El efecto analgésico no fue antagonizado por pretratamiento con naloxona. Entre los componentes más importantes del extracto figuran los flavonoides *luteolina*, *luteolina-7-metil-éter* y *luteolina-3-metil-éter* (Acevedo et al., 2005).

Actividad antimicrobiana: No se observó actividad inhibitoria de extractos acuosos de *A. copa* frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993) y *Salmonella typhi* (Pérez y Anesini, 1994). En cambio, los extractos hidroalcohólico y clorofórmico de partes aéreas demostraron efectos inhibitorios *in vitro* frente a *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*. La mayor respuesta inhibitoria se verificó en los dos últimos gérmenes. Sólo *E. coli* no resultó sensible a ninguno de los extractos (Morales et al., 2003).

Otras actividades de interés: En yeyuno aislado de ratas, el extracto acuoso de *A. copa* demostró efectos espasmolíticos frente a las contracciones inducidas por acetilcolina y cloruro de calcio. En dicha actividad participarían fundamentalmente los compuestos *cri-*

soeriol, *espinacetina* y *luteolina*, mediante bloqueo de los canales de calcio (Gorzalczany et al., 2012). Efectos vasorelajantes fueron observados en anillos de aorta de ratas precontraídos químicamente, lo cual sería indicativo de efectos hipotensores arteriales. En dichos efectos estarían involucrados los compuestos *luteolina*, *crisoeriol* y ácido p-cumárico (Gorzalczany et al., 2013).

Efectos adversos - Toxicidad

No se conocen casos de toxicidad humana o animal con la ingesta de *A. copa*. Los estudios de citotoxicidad frente a *Artemia salina* demostraron una $DL_{50} = 0,24 \mu\text{g/ml}$, lo cual se considera tóxico para los nauplios estudiados (Morales et al., 2003).

Contraindicaciones

Ante la falta de datos que indiquen la inocuidad de *A. copa* durante el embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de prescribir esta especie en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Infusión: Para el abordaje de trastornos digestivos o en casos de resfriados, se emplea la infusión de las hojas y tallos jóvenes, a razón de dos cucharaditas por taza. Se bebe una taza después de cada comida principal (digestivo) o 3 tazas al día (resfriados).

Referencias

- Abella L, Cortella A, Velasco A, Pérez Alonso M. Flora medicinal de la puna argentina: *Artemisia copa* y *Werneria poposa* (Asteraceae). Estudio fitoquímico y etnobotánico. II Congreso Mundial de Plantas Medicinales y Aromáticas. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-016.
- Acevedo C, Miño J, Moscatelli V, Hnatyszyn O, et al. Actividad analgésica y antiinflamatoria de *Artemisia copa*. Rev. Fitoterapia 2005; 5(S1): 137.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 119-128.
- Giberti G. Herbal folk medicine in northwestern Argentina: Compositae. J Ethnopharmacol. 1983; 7:321-341.
- Gorzalczany S, Moscatelli V, Acevedo C, Ferraro G. Spasmolytic activity of *Artemisia copa* aqueous extract and isolated compounds. Nat Prod Res Mayo 14 2012 [Epub ahead of print].
- Gorzalczany S, Moscatelli V, Ferraro G. Artemisia copa aqueous extract as vasorelaxant and hypotensive agent. J Ethnopharmacol. 2013; 148(1):56-61.
- Miño J, Moscatelli V, Acevedo C, Ferraro G. Psychopharmacological effects of *Artemisia copa* aqueous extract in mice. Pharm Biol. 2010; 48: 1392-6.
- Miño J, Moscatelli V, Hnatyszyn O, Gorzalczany S, et al. Antinociceptive and antiinflammatory activities of *Artemisia copa* extracts. Pharmacol Res. 2004; 50: 59-63.
- Morales G, Sierra P, Mancilla A, et al. Secondary metabolites from four medicinal plants from Chile: antimicrobial activity and biotoxicity against *Artemia salina*. J Chil Chem Soc. 2003; 48: 13-18.
- Moscatelli V, Hnatyszyn O, Acevedo C, Megías J, et al. Flavonoids from *Artemisia copa* with anti-inflammatory activity. Planta Med. 2006; 72: 72-4
- Moscatelli V, Hnatyszyn O, Ferraro G. Estudio Fitoquímico del Extracto Etanólico de *Artemisia copa*. 1er. Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-9-10 may 2002. Abstract P-10.
- Quarenghi de Riera M, Catalán C, de Israilev L Seeligmann P. Flavonoides foliares de *Artemisia copa* (Compositae). Bol Soc Argent Bot 1991; 27: 253-255.
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
- Pérez de Nucci A. La Medicina tradicional del Noroeste argentino. Historia y presente. Buenos Aires: Ed. del Sol, Serie Antropológica, 1988.
- Pérez-García F, Marin E, Adzet T, Cañigueral S. Activity of plant extracts on the respiratory burst and the stress protein synthesis. Phytomedicine. 2001; 8 (1): 31-38.
- Ratera L, Ratera M. *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Chachacoma

Nombre Científico: *Senecio graveolens* Wedd.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *chachacoma, chachacoma verde, tola, tola hembra, raíz del soldado.*

Quechua: *huiscataya o wiskataya* (Perú).



Resumen

*La chachacoma (Senecio graveolens – Asteraceae) es una especie muy empleada en la alta montaña de Bolivia, Chile y Argentina. Recientes investigaciones dan cuenta de su potencial utilidad como agente bacteriostático, fungicida y protector solar. Los ensayos como agente antiparasitario (*Tripanosma cruzi*) y antihipertensivo resultan promisorios, pero requieren aún de estudios clínicos que puedan justificar su aplicación futura.*

Summary

*Chachacoma (Senecio graveolens – Asteraceae) is a widely used medicinal shrub throughout the highlands in Bolivia, Chile and Argentina. Recent studies suggest antibiotic, antimycotic and solar protective actions in the essential oil and components. Antiparasitic (against *Tripanosma cruzi*) and antihypertensive actions are also of interest, although further clinical studies will be needed in order to confirm these actions in patients.*

Descripción botánica

Arbusto de hasta 20 cm de alto, densamente ramificado y aromático; hojas dentado-crespas, ovado oblongas, carnosas, pilosas en ambas caras, margen algo revoluto; flores amarillentas, dimorfas, agrupadas en capítulos radiados y solitarios en el extremo de las ramitas. Las flores marginales son femeninas y cortamente liguladas; las del disco son hermafroditas y tubuladas. El fruto es un aquenio grueso, cilíndrico y glabro, de alrededor de 3,5 mm de largo (Ratera y Ratera, 1980).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Senecio* comprende más de 3.000 especies, habitando unas 300 especies en Argentina. *S. graveolens* habita las regiones montañosas del oeste de Bolivia, norte de Chile (Atacama y Coquimbo) y regiones del Noroeste y Cuyo en Argentina. Vegeta hasta 4.000 metros de altura (Hoffmann et al., 1992; Ratera y Ratera, 1980; Viturro et al., 1999).

Agrotecnología del cultivo

Se recolecta de manera silvestre por lo que se conoce muy poco acerca del cultivo de esta especie. En Chile se han realizado cultivos experimentales en las regiones I y II (Hoffmann et al., 1992).

Parte utilizada

Planta entera o parte aérea.

Historia

El término popular *chachacoma* es una voz de origen quechua (*chachak’uma*) que significa “árbolito de varios pies de alto”. Para Bertonio, se trataría de una voz aymará que deriva de *chacha* = varón, macho, y *coma* = limpio, pobre, significando algo así como “varón o macho, pobre pero limpio”. No hay información sobre su uso en períodos de la colonia. En el siglo XIX en Chile, Murillo señalaba “yo la he visto administrar con éxito en las menstruaciones dolorosas”. También este mismo autor señalaba ya su uso para combatir el apunamiento (Murillo, 1889). Respecto a esto último, en 1896 fue admi-

nistrada esta planta a expedicionarios ingleses que iban a escalar el Aconcagua (Guerra, 1935).

Usos etnomedicinales

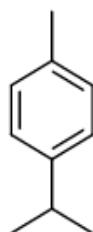
Se utiliza la planta entera en cocimiento para combatir el apunamiento, como antihipertensivo, tónico cardíaco y gástrico. La infusión de hojas o partes aéreas contra la tos (también inhalándola), la gripe y el resfrió (Vignale, 1996). Asimismo se hacen baños con la planta para aliviar dolores corporales (Hoffman *et al.*, 1992; Pochettino y Martínez, 1998; Toursarkissián, 1980). La raíz en cocimiento como emenagogo. En la provincia de San Juan se emplea la decocción de las hojas como expectorante y febrífugo (Bustos *et al.*, 1996).

Otros usos

En algunas zonas del norte de Chile se emplea para la preparación de caldos, o en estado seco como sazonador. A su vez, se emplea para lavar el pelo y como sahumerio, para curar el "romadizo" y "otros males" (Hoffmann *et al.*, 1992). También como sahumerio para celebrar el 1° de agosto, día de la Pachamama.

Constitución química

Aceite esencial: El rendimiento es de 0,57% v/p, con una densidad de 0.873 g/ml. Entre los componentes principales que se han aislado figuran: α -terpineno, *p*-cimeno, β -y γ -pineno, neo-allo-ocimeno, α -y β -feñandreno, sabineno, α - y β -terpineno, 1-Me,4-isopropilbenceno, terpinoleno, terpinen-4-ol, piperitenona, α - y β -eudesmol, cis-ascaridol, tricicleno, β -elemeno, mirceno. Los dos primeros serían los compuestos mayoritarios (Agnese y Cabrera, 1997; Pérez *et al.*, 1999). Otros estudios realizados en ejemplares chilenos dieron cuenta de la presencia de dihidroeuparina, 4-HO-3-(isopanten-2-1)-acetofenona, 3-HO-2'2-dimetilo-6-acetilcromona, 5-Acetilsalicilaldehido y derivados de la *p*-HO-acetofenona (Labbé, 1992; Loyola *et al.*, 1985).



alfa-terpineno *p*-cimeno

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento solo se realizaron algunos ensayos en animales o *in vitro*. Para una mejor comprensión se dividirán los mismos por áreas de estudio:

Área infectológica: El aceite esencial demostró actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Micrococcus luteus* y actividad antifúngica *in vitro* frente a *Candida albicans* aislado de flujos humanos. Las CIM fueron de 1/100 v/v y 1/41.000 v/v, mientras que para los antibióticos testigos se registraron CIM de 1.25 e⁴mg/ml (*amoxicilina*) y 6.1 e⁵ mg/ml (*miconazol*), respectivamente. Asimismo, se calculó la actividad antibacteriana relativa sobre *M. luteus*, estimándose que una dilución 1/10 v/v en EtOH equivale a 3.08 e⁵ mg/ml de *amoxicilina*. Frente a *C. albicans*, la actividad antifúngica indicó una dilución 1/2560 v/v en EtOH, equivalente a 5.53 e⁴ mg/ml de miconazol. Otros estudios determinaron una actividad inhibitoria *in vitro* del aceite esencial frente a una cepa de *Staphylococcus aureus* oxacilina-sensible, con una CIM de 10.91 mg/ml. (Agnese y Cabrera, 1997; Pérez *et al.*, 1999). En vista de estos resultados, se puede inferir que el aceite esencial de *S. graveolens* presenta una muy buena actividad anticandiásica. En cuanto a actividad antibacteriana, la concentración bactericida mínima (CBM) estuvo por arriba de 87.3 mg/ml. De esta forma, la relación CBM:CIM sería claramente superior a 1 (> de 8), lo cual es indicativo del efecto bacteriostático del aceite esencial (Agnese y Cabrera, 1997; Pérez *et al.*, 1999).

En cuanto a la actividad antiparasitaria, estudios *in vitro* demostraron que el aceite esencial (obtenido a partir de un ejemplar proveniente de Jujuy) resultó activo frente a *Tripanosoma cruzi*, pero inactivo frente a *Leishmania* sp. La actividad frente a *T. cruzi* sería atributo de los compuestos 3-HO-2,2-dimetil-6-acetilcromo y 4-HO-3 (isopenten-2-il)-acetofenona, principalmente (Loyola *et al.*, 1985; Viturro *et al.*, 1999). A nivel veterinario, las infusiones de chachacoma demostraron su efectividad en el control de la Colibacilosis en crías de alpacas, con dosis de 10 ml/día por animal (Inia, 2011).

Área dermatológica: A este nivel la dihidroeuparina actuaría como pantalla molecular en la zona de 270 - 340 nm (radiación U.V.), con alta fotoestabilidad y solubilidad en sistemas micelares. Aparentemente no sería tóxico y muestra un mejor comportamiento como pantalla molecular que el *homosalato*. Estos resultados indicarían un papel fotoprotector del compuesto, que a su vez es de fácil obtención a partir de la planta, y no requiere de modificaciones en

su estructura química para su eventual utilización (Ortega *et al.*, 2000).

Otras acciones de interés: Ensayos realizados a nivel experimental en ratas, anfibios y reptiles, demostraron efectos antihipertensivos (30%) a partir de un derivado de la *p-hidroxi-acetofenona* (denominado SG1) administrado por vía endovenosa. La actividad antihipertensiva se vio reforzada por la aparición de un efecto diurético, de tipo natriurético y kaliurético. El mecanismo de acción estaría relacionado con un bloqueo de los receptores β -adrenérgicos, independientemente del calcio. Por otra parte, se observó un efecto relajante en musculatura lisa de tráquea (similar a *salbutamol*) y arteria aorta de rata, así como una inhibición del transporte de histidina en intestino de ratas (Gallardo y Araya, 1982; Cerdá, 1986)

Toxicología - Efectos adversos

No se reportaron casos de toxicidad en humanos. Ensayos de toxicidad determinaron que la *dihidroeuparina*, aislada de *S. graveolens* y *S. viridis*, es

el compuesto que muestra mayor dosis tóxica respecto a otros componentes del aceite esencial, con una $DL_{50} = 15.3$ ppm). El derivado acetilado de este producto mostró una mayor toxicidad, con una $LD_{50} = 11.13$ ppm (Loyola *et al.*, 1985).

Contraindicaciones

Las virtudes emenagogas conferidas a esta especie por la medicina popular hacen que, en principio, se contraindique su prescripción durante el embarazo.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Media cucharada de la planta entera molida por taza. Hervir. Beber 1-2 tazas al día (Hoffmann *et al.*, 1992). Para el evitar el apunamiento y especialmente para los escaladores de montaña se aconsejan 60 g de parte aérea seca, agua en cantidad de 400 ml y 160 g de miel de abeja. Se hace hervir todo unos 10 minutos y se filtra. Tomar 10 ml cada dos horas (Mandrile, 2006).

Decocción: 20 g/l de hojas y raíz. Hervir 5 minutos. Tomar 2 tazas al día (Lifchitz, 1974)

Referencias

- Agnese A, Cabrera J. Aceite esencial de *Senecio graveolens*: Composición Química y Ensayos de Actividad Antimicrobiana. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-214.
- Bustos D, Tapia A, Feresin G, Ariza Espinar L. Ethnopharmacological survey of Bauchazeta district, San Juan Province, Argentina. Fitoterapia 1996; 67: 411-415.
- Cerdá C. Actividad antihipertensiva de un derivado de benzofurano extraído de *Senecio graveolens*. Tesis para optar al título de químico-farmacéutico. Universidad de Chile. Santiago, Chile, 1986.
- Gallardo R, Araya B. Evaluación de las propiedades hipotensoras de un derivado de p-hidroxiacetofenona (SGL). Dihidroeuparina en ratas normotensas. IX Congreso Latinoamericano de Farmacología y Terapéutica. Santiago de Chile, 1982.
- Guerra A. Estudio botánico y químico de *Senecio eriophyton*. Memoria de prueba para optar al título de químico-farmacéutico. Santiago, Universidad de Chile, 1935.
- Inia (2011) Uso de la chachacoma (*Senecio graveolens*) y la muña (*Minthostachys setosa*) en el control de la colibacílosis en crías de alpacas. Instituto Nacional de Investigación y Extensión Agraria. Ministerio de Agricultura de Perú.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía Práctica de Botánica medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Loyola L, Pedreros S, Morales G. P-hidroxyacetophenone derivatives from *Senecio graveolens*. Phytochemistry 1985; 24: 1600-1602.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. Plantas medicinales de uso común en Chile. 2 ed. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Labbé C. Asteráceas. En: Muñoz O (Ed.). Química de la Flora de Chile. Santiago: Departamento Técnico de Investigación Universidad de Chile, 1992.
- Mandrile E. Plantas medicinales que se dispensan en Argentina. Tomo II. Colegio Farm Prov Bs Aires. 2006; 186-6.
- Murillo A. Plantes medicinales du Chili. Expos Univ París. Section Chilienne, Paris, Francia, 1889.
- Ortega P, Guzmán M, Vera L, Velázquez J. Dihydroeupatorin as sunscreen. Bol Soc Chil Quím. 2000; 45: 629-636.
- Pérez C, Agnese A, Cabrera J. The essential oil of *Senecio graveolens* (Compositae): chemical composition and antimicrobial activity tests. J Ethnopharmacol. 1999; 66: 91-96.
- Pochettino M, Martínez M. Estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos (Salta). En: Farmacognosia y Farmacobotánica en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998; 55-86.
- Ratera E, Ratera L. Plantas de la República Argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Toursarkissián M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vignale N. Plantas medicinales del área andina de Jujuy. Anales de Saipa 1996; 14: 177-182.
- Viturro C, Molina A, Fournet A. Análisis químico y actividad biológica de metabolitos volátiles secundarios de *Senecio sp.* del noroeste de Argentina. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Centro "El Canelo de Nos". Chile. Chile '99. 23-26 oct 1999. Abstract P-62.

Chañar

Nombre Científico: *Geoffroea decorticans* (Gill. ex H. et A.) Burk.

Familia: Leguminosae.

Sinonimia: *Geoffroea spinosa* M. de Moussy, *Gourliea chilensis* Clos, *Lucuma spinosa* Molina, *G. decorticans* Gillies ex Hook. & Arn., *G. decorticata* Walp., *G. spinosa* (Molina) Skeels.

Nombres populares:

Español: *chañar, chañarcillo, chañar brea*.



Resumen

Geoffroea decorticans (Leguminosae) es un árbol nativo de Argentina (desde Jujuy y Formosa hasta Río Negro), Bolivia, sur de Perú, Chile, oeste de Paraguay y Uruguay. Conocido por el nombre común de chañar, las distintas partes de la planta poseen propiedades emolientes, antihemorroidales, antihemorrágicas, y contraceptivas, aunque quizás su uso más importante esté relacionado con el tratamiento de afecciones respiratorias. A pesar de tratarse de una especie muy empleada en medicina popular, aún no se realizaron trabajos científicos con el objeto de validar los usos tradicionales de esta planta.

Summary

Geoffroea decorticans (Leguminosae) is a tree that grows in several regions of Argentina (from Jujuy and Formosa to Río Negro), Bolivia, Southern Peru, Chile, Western Paraguay and Uruguay. Commonly known by the name of chañar, the different parts of this species are used as emollient, antihemorrhagic, contraceptive, and in the treatment of hemorrhoids, although perhaps the most important use is related to its effectiveness in the treatment of respiratory disorders. In spite of the importance of chañar in local popular medicine, serious pharmacological research has not yet been performed in order to validate the traditional uses of this plant.

Descripción botánica

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Leguminosas, caracterizado por presentar una altura de hasta 7 metros; tronco tortuoso y ramificado, de 30-35 cm de diámetro, corteza grisácea fácilmente desprendible en tiras longitudinales; ramas grisáceas terminadas en espinas; hojas caedizas, pectioladas, imparipinnadas, alternas o agrupadas, con 5-11 folíolos; flores con corola amarillo-anaranjada y estrías rojizas, agrupadas en racimos de 2-4 cm de largo y que hacen su aparición antes que las hojas; y un fruto drupáceo, redondeado, de 2-3 cm de diámetro, glabro, color pardo a rojizo, el cual contiene una sola semilla en su interior. La floración ocurre en primavera (Cabrera, 1967; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Geoffroea* está conformado por tres especies

sudamericanas. El *chañar* crece en Argentina (desde Jujuy y Formosa hasta Río Negro), Bolivia, sur de Perú, Chile (desde la 1^a a la 4^a Región), oeste de Paraguay y Uruguay. Lo hace desde los 400 hasta los 2.300 metros s.n.m. sobre suelos secos, arenosos, arcillosos, salobres o alcalinos (Cabrera, 1967; Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

La especie es aprovechada con fines medicinales a partir de ejemplares que crecen silvestres. Si se desea reproducirla puede hacerse a partir de semillas y también a partir de los renuevos que crecen de las raíces gemíferas (Herbotecnia, 2004).

Parte utilizada

La droga está constituida principalmente por la corteza y los frutos, aunque en forma secundaria también se utilizan la flor y las hojas.

Historia

Especie muy empleada por las distintas etnias sudamericanas, en especial para trastornos respiratorios y también como alimento. El nombre científico *Geoffroea* fue asignado en honor del botánico francés Claude Geoffroy (1685-1752). En tanto *decorticans* hace alusión a lo sencillo del desprendimiento de la corteza. El nombre *Gourliea* (sinonimia) le fue dado en 1833 por el Dr. Gillies (médico mendocino), en memoria de Roberto Gourlie quien herborizó la especie en la provincia de Mendoza (Cámpora, 1913). En 1878 Lemos señaló su utilidad como laxante, en tanto Hyeronimus en 1882 hizo referencia a propiedades antiasmáticas y emolientes. El arropé del fruto fue considerado un excelente remedio contra la tos a partir de los escritos de Lallemant de 1884 (Roig, 2001).

Usos etnomedicinales

Las hojas y flores poseen propiedades emolientes. La infusión de la corteza, flores, frutos u hojas se emplean para combatir trastornos del aparato respiratorio (tos, asma, resfrios, etc). También se emplea en forma de *arropé* (jarabe) para afecciones de las vías respiratorias (Ratera y Ratera, 1980; Muñoz Schick, 1991). En todos los casos puede asociarse al *ambay* (*Cecropia adenopus*). La corteza y hojas en infusión (con azúcar quemada) son recomendadas en casos de tos convulsa. La corteza del tallo se utiliza para combatir hemorroides. En Santiago del Estero (Argentina) emplean además la infusión de la corteza para tratar hemorragias menstruales (Delhey, 1991; Roig, 2001).

Martínez Crovetto (1981) cita la utilización de la infusión de la corteza “del lado del sol”, por parte de los indios tobas del este de Chaco (Argentina), a efectos de calmar la tos. La corteza molida mezclada con grasa o sebo es utilizada para sacar espinas clavadas en la piel. Las agallas producidas por las larvas del insecto *Allodiplosis crassus* sobre los brotes del *chañar* son empleadas por la etnia Pilagá de Formosa (Argentina) como contraceptivo. Se prepara a tal fin una decocción, se mezcla con un té de *chañar* y se bebe durante una semana (Filipov, 1997). Por último las yemas de *chañar* se aplican como emplasto para la consolidación de fracturas (Malla y Mujica, 1988).

Otros usos

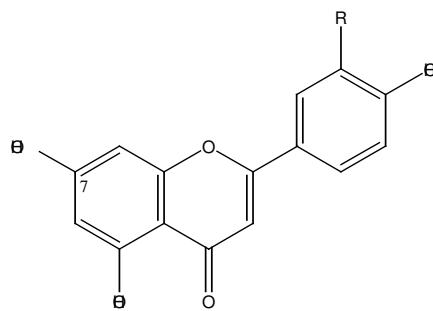
El fruto es comestible, ya que contiene una pulpa dulce que se prepara hervido, tostado, en forma de miel, *arropé*, o se consume fresco. El fruto también se emplea para la elaboración de una bebida fermentada conocida como “aloja de chañar”. La madera se emplea en utensilios caseros, muebles

rústicos, cabos de herramientas y como combustible en fogones de cocina. Este árbol, podado como arbusto, forma cercos vivos impenetrables. El fruto, además de ser comestible, se emplea como forraje (Cámpora, 1913; Delhey, 1991).

Constitución química

Frutos y flores: Flavonoides en estado de heterósidos (frutos) y en estado de geninas (flores). Aplicando la técnica de extracción con solventes de polaridad creciente se aislaron e identificaron seis componentes en la fracción soluble en éter de petróleo de las flores. A su vez en la fracción soluble en acetato de etilo de las flores se aislaron e identificaron trece flavonoides al estado de aglucones o geninas, mientras que en la fracción soluble con metanol (flores) se aislaron e identificaron diez flavonoides (Silva et al., 2004).

Los flavonoides identificados hasta el momento a través de diferentes técnicas de extracción son: acacetina, apigenina, apigenina-7-O-glucósido, baicalina, diosmetina, gossipetina, kaempferol, luteolina, mirecetina, patuletina, penduletina, quercetagetina, querctetina, quecetrina, ramnetina, tricina y zapotina (Silva et al., 1999a, 1999b). En los frutos se ha señalado la presencia de glucorresinas. En el extracto metanólico de las flores desecadas fueron identificados los siguientes azúcares: glucosa (61%), fructosa (35%) y sacarosa (4%). Otros componentes hallados: esteroles (campesterol, estigmasterol, β -sitosterol) y α -amirina (Silva, 2001).



apigenina: R = H

luteolina: R = OH

Corteza: Se aislaron tres nuevas isoflavonas:

(3R)-5,7,2',3'-tetrahidroxi-4'-metoxi-5'-prenilisoflavanona, (3R)-7,2',3'-trihidroxi-4'-metoxi-5'-prenilisoflavanona y (3S)-3,7,2',3'-tetrahidroxi-4'-metoxi-5'-prenilisoflavanona (Vila et al., 1998).

Hojas: taninos (Cámpora, 1913; Malla et al., 1988).

Composición alimentaria

Desde el punto de vista nutricional, se destaca el alto contenido lipídico (47%) de las semillas, el cual se compone principalmente de *ácidos oléico* y *linoléico* (42 y 43%, respectivamente). El fruto mostró un contenido protéico y de aceite similar, con un 83% de ácidos grasos insaturados, predominando los *ácidos oléico* y *linoléico*. Tanto en rendimiento, características fisicoquímicas y composición de ácidos grasos, el aceite de *chañar* es similar a otros aceites comestibles y de uso común (Maestri *et al.*, 2001).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

A pesar de tratarse de una especie de empleo popular extendido en el país, son muy pocos los ensayos realizados con la misma en búsqueda de actividades biológicas. A continuación se describen algunos trabajos.

Actividad antifúngica: Se observó un efecto inhibitorio del extracto etanólico de las partes aéreas sobre hongos filamentosos del género *Aspergillus*, productores de aflatoxinas (Quiroga *et al.*, 2004a). Asimismo, el extracto etanólico de partes aéreas demostró actividad inhibitoria frente a *Saccharomyces carlsbergensis* y *Rhodoturola spp.*, con una CIM = 80 µg/ml y 25 µg/ml, respectivamente. El mismo extracto evidenció una buena actividad fungicida sobre hongos fitopatógenos del género *Fusarium*, *Macrophomina* y *Phomopsis*. En cambio, ha sido reportada como débil la actividad inhibitoria sobre el crecimiento micelar de *Lenzites elegans*, *Schizophyllum commune*, *Pycnoporus sanguineus*, *Ganoderma applanatum*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus niger* y *Trichoderma spp.* (Quiroga *et al.*, 2004b). Un estudio mostró que tanto el extracto etanólico como las 5'-prenilisoflavanonas presentes en la planta poseen actividad antimicótica frente a *Aspergilus nonius* y *A. flavus* (Quiroga *et al.*, 2009).

Actividad antibacteriana: Estudios *in vitro* realizados con el extracto metanólico de parte aérea de *Geoffroea decorticans* y *G. spinosa* demostraron actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*, requiriendo CIMs entre 0.08 a 0.5 mg de materia seca/ml (Salvat *et al.*, 2004). En cambio, no se observó actividad antimicrobiana para el extracto acuoso de las hojas frente a *S. aureus*, *E. coli*, *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993) o *S. typhimurium* (Perez y Anesini, 1994).

Otras acciones de interés: Existen referencias de actividades farmacológicas para algunos componentes químicos que resultan comunes a otras especies. Por ejemplo, la constatación de azúcares en las flores justificaría su actividad emoliente-demulcente (útil como antiinflamatorio en piel y mucosa respiratoria), en tanto algunos de los *flavonoides* tendrían efectos antitusígenos (Duke, 1985). La presencia de *β-sitosterol* y *estigmasterol* en la corteza le proporcionarían una actividad antiinflamatoria y analgésica (Santos *et al.*, 1995). Esta última actividad pudo ser confirmada en estudios en ratas a partir del extracto acuoso del fruto y con el “arope”, empleando dosis de 1000 mg/k. En ambos casos, se produjo inhibición de la primera fase del dolor inducido por formalina, de modo similar a la morfina, con disminución del efecto en la segunda fase. La actividad analgésica del extracto acuoso y el arope se redujo con la aplicación de naloxona, lo cual indica una actividad antinociceptiva central, mediada por receptores opioides. Asimismo, ambos extractos disminuyeron las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético (Reynoso *et al.*, 2013).

La *apigenina*, también presente en especies del género *Passiflora (pasionaria)* y *Matricaria recutita (manzanilla)*, posee efecto sedante al interactuar con receptores GABA-A (Alonso, 2000; Paladini, 1996). Sin embargo aún no se cuantificó la cantidad de *apigenina* presente en esta especie, aunque es de pensar que sería escasa para suponer un efecto ansiolítico no comunicado por la medicina popular.

Toxicología - Efectos adversos

No reportados hasta el momento.

Contraindicaciones y Efectos Adversos

En virtud de no existir información sobre inocuidad durante el embarazo y lactancia, no se recomienda el empleo de esta especie en tales circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 3 %. Infundir 10 minutos. Se administra 1 taza cada 4-6 horas.

Jarabe (arope): Se trata de un método tradicional empleado por campesinos de Sudamérica. Se prepara con los frutos, los cuales se machacan en mortero y se mezclan con agua. Luego se hacen hervir en una paila. Se cuela, se vuelve a hervir (sin azúcar) hasta la consistencia deseada. Se toman 2-3 cucharadas diarias.

Tintura: Se prepara con 30 g de corteza en 100 cc. de alcohol de 70º. Se toman 25-40 gotas, 2-3 veces al día.

Referencias

- Alonso J. Monografía: *Pasionaria*. Fitociencia. 2000; 3: 33-41.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo III. Buenos Aires: INTA, 1967.
- Cámpora C. Nota sobre el “chañar” (*Gourliea decorticans* Gillies). Instituto de Botánica y Farmacología. Facultad Ciencias Médicas. Nº 29 1913; 1-15.
- Delhey R. El *chañar* (*Geoffroea decorticans*): Etnobotánica y utilización. Parodiana. 1991; 6: 337-362.
- Duke J. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1985.
- Filipov A. La Farmacopea Natural en los Sistemas Terapéuticos de los Indígenas Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 35-74 (1997).
- Herbotecnia. *Geoffroea decorticans* “chañar”. 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Maestri D, Fortunato R, Greppi J, Lamarque A. Compositional studies of seeds and fruits from two varieties of *Geoffroea decorticans*. *J Food Comp Anal.* 2001; 14: 585-590.
- Malla L, Mujica M. Hojas de *Geoffroea decorticans*. *Bol Soc Arg Bot.* 1988; 25: 277-289.
- Martínez Crovetto R. Las plantas utilizadas en medicina popular en el noroeste de Corrientes. *Miscelánea*. 1981; 69: 5-139.
- Marzocca A. *Vademécum de malezas medicinales de la República Argentina*. 1 ed. Buenos Aires: Orientación Gráfica 1997.
- Muñoz Schick M. Flores del Norte Chico. 2 ed. Santiago (Chile): Dirección de Bibliotecas, Archivos Museos, 1991.
- Paladini A. Cómo se descubre o inventa un medicamento. *Ciencia Hoy* 1996; 6: 32-43.
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol.* 1994; 44: 41-46.
- Quiroga E, Sampietro D, Vattuone M. Efecto fungitóxico in vitro de extractos vegetales sobre hongos Productores de aflatoxinas. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P -111.
- Quiroga E, Sampietro D, Sgariglia M, Soberón J, Vattuone M. Antimycotic activity of 5'-prenylisoflavanones of the plant *Geoffroea decorticans*, against *Aspergillus* species. *Int J Food Microbiol.* 2009; 132: 42-6.
- Quiroga E, Sgroi N, Selis A, Vattuone M. Antifungal activity of ethanolic extracts of argentine plants. Abstract FT-36. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Angra dos Reis, Rio de Janeiro. Brasil. 20-23 maio 2004.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Reynoso M, Vera N, Aristimuño M, Daud A, Sánchez Riera A. Antinociceptive activity of fruits extracts and “arope” of *Geoffroea decorticans* (chañar). *J Ethnopharmacol.* 2013; 145(1):355-62.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Ediunc, Universidad Nacional de Cuyo, 2001.
- Salvat A, Antonacci L, Fortunato R, Suárez E, Godoy H. Antimicrobial activity in methanolic extracts of several plant species from northern Argentina. *Phytomedicine* 2004; 11: 230-234.
- Santos A. et al. Antinociceptive properties of steroids isolated from *Phyllanthus corcovadensis* in mice. *Planta Med.* 1995; 61: 329-332.
- Silva R, López de Ruiz R, Sohar Ruiz O. Aislamiento de flavonoides en las flores de *chañar* (*Geoffroea decorticans*). Parte I. VIII Congreso Italo-latinoamericano de Etnomedicina. Valparaíso, Chile. 27-29 set 1999.
- Silva R, Ruiz R De, Ruiz S. Estudio fitoquímico de frutos de *Geoffroea decorticans* (Gill ex Hook et Arn) Burk. Leguminosae (Fabaceae). *Acta Farm Bonaerense* 1999b; 18: 217-219.
- Silva R, López de Ruiz R, Sohar Ruiz O. Aislamiento de flavonoides en las flores de *chañar* (*Geoffroea decorticans*). Parte II. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-75. Comodoro Rivadavia, Argentina. 10-13 abr 2001.
- Silva R, López de Ruiz R, Sohar Ruiz O. Estudio fitoquímico de flores de *Geoffroea decorticans*. *Acta Farm Bonae-rense* 2004; 23: 524-526.
- Vila J, Balderrama L, Bravo J, Almanza G, et al. Prenylisoflavanones from *Geoffroea decorticans*. *Phytochemistry* 1998; 49: 2525-2528.

Charrúa

Nombre Científico: *Cissampelos pareira* L.

Familia: Menispermaceae

Sinonimia: *Cissemelos acuminata* Benth., *C. argentea* Kunth., *C. auriculata* Miers., *C. australis* St. Hilaire., *C. benthamiana* Miers., *C. boivinii* Baill., *C. bojeriana* Miers., *C. caapeba* L., *C. canescens* Miq., *C. coccus* Poir., *C. consociata* Miers., *C. convolvulacea* Willd., *C. cordata* Ruiz, *C. cordifolia* Bojer, *C. cumingiana* Turcz., *C. delicatula* Miers., *C. difusa* Miers., *C. discolor* DC., *C. diversa* Miers., *C. elata* Miers., *C. ellenbeckii* Diels, *C. ericarpa* Triana & Planch., *C. glaucescens* Triana & Planch., *C. gracilis* St. Hilaire, *C. grallatoria* Miers., *C. guayaquilensis* Kunth, *C. hederacea* C. Presl., *C. hernandifolia* Miers., *C. heterophylla* Wall., *C. hirsuta* DC., *C. hirsutissima* Buch ex. DC., *C. kohautiana* C. Presl., *C. limbata* Miers., *C. littoralis* St. Hilaire, *C. longipes* Miers., *C. madagascariensis* Miers., *C. mauritiana* Thouars, *C. microcarpa* DC., *C. monoica* St. Hilaire, *C. nephrophylla* Bojer, *C. obtecta* Wall., *C. orbiculata* DC., *C. orbiculatum* L, *C. orinocensis* Kunth., *C. pannosa* Turcz, *C. piolanei* Gagnep., *C. smalzmanni* Turcz., *C. subpeltata* Thuait. ex. Miers., *C. subreniformis* Triana & Planch., *C. tamoides* Willd. ex DC, *C. testudinum* Miers., *C. tetrandra* Roxb., *C. tomentocarpa* Rusby, *C. tomentosa* DC., *C. violaeifolia* Rusby, *Cocculus orbiculatus* (L.) DC., *C. villosus* Wall., *Dissopetalum mauritianum* Miers.

Nombres populares:

Español: *zarza, charrúa, cipó, mil hombres, contrayerba* (Argentina), *bejuco de la mona, palo de culebra* (Paraguay), *abuta, barbasco* (Perú), *oreja de tigre* (Venezuela), *bejuco de ratón* (Rep. Dominicana), *alcotan, curarina, oreja de ratón* (Guatemala), *huaco, hoja de capulincillo, quinita, redondilla, butúa* (México).

Portugués: *pareira brava, abutua, abuta, butua, cipó-de-cobra*.

Inglés: *ice vine, pareira brava, velvet leaf, moonseed vine*.

Guarani: *ca-á-pebá, kāa peva*.



Resumen

Cissampelos pareira (Menispermaceae) es una especie de amplia distribución en el continente americano. Conocida por el nombre común de charrúa, sus usos medicinales a nivel popular son numerosos. No obstante, la gran cantidad de alcaloides presentes en la planta (muchos de ellos potencialmente curarizantes dada su similitud con la planta del curare, *Chondodendron tomentosum*) hace peligrosa su recomendación terapéutica. Algunos estudios relacionados con actividad antimalárica surgen como potencialmente interesantes, dada la incidencia de esta enfermedad en el continente americano y asiático. La actividad antiofídica podría ser de interés también. Las investigaciones en el campo de la leucemia se encuentran en fases muy preliminares como para abrir juicio sobre una futura aplicación en esta área.

Summary

Cissampelos pareira (Menispermaceae) is a widely distributed vine throughout the Neotropics. Commonly known by the name of charrúa, the medicinal uses for this species are numerous. However, the presence of curare-like alkaloids (similar to those found in *Chondodendron tomentosum*) has limited the therapeutic use of this plant. Some pharmacological studies have shown antimalarial activity, which is interesting due to the high incidence of malaria in Latin America and Asia. The antiofidić activity may be interesant too. Further research in the field of leukemia has also yielded interesting, although preliminary, results.

Descripción botánica

Planta trepadora de tallos volubles, cilíndricos y leñosos de color gris, a menudo manchado por presencia de líquenes; raíz cilíndrica de color marrón oscuro por fuera y amarillenta por dentro, acanalada longitudinalmente y provista de nudos transversales; hojas alternas, pilosas (especialmente en el envés), parcialmente cordadas, de alrededor de 30 cm de largo, márgenes enteros, ovales, color ceniciento en el envés; flores unisexuadas, racemosas y pequeñas, brotan de los tallos jóvenes, dispuestas en inflorescencias axilares, divaricado-címosas; frutos conformados por bayas pilosas, de 1 cm de largo, ovaladas, de color negruzco (Berdoncés, 1998; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Cissampelos* está representado por algo menos de 40 especies distribuidas en regiones tropicales y subtropicales de Asia, África, Oceanía y América. En este último lo hace desde el sur de EE.UU hasta el norte de Argentina. En nuestro país *C. pareira* habita la región mesopotámica, chaqueña y del noroeste. En Brasil se encuentra en las cercanías de Río de Janeiro (Berdoncés, 1998). La especie crece hasta los 1.000 metros s.n.m y se halla a la vera de caminos, pasturas, potreros y cercos. Suele invadir cultivos de caña de azúcar (Marzocca, 1997). Se propaga por semillas.

Adulterantes

En Brasil la especie puede confundirse con *C. glaberrima* St. Hil., conocida como *abutinha* o *parreira brava* (Marzocca, 1997). En Perú se conoce como *abuta* tanto a *C. pareira* como a *Abuta grandiflora* (Taylor, 2004). En una revisión del género *Cissampelos*, se informa que dado el gran polimorfismo existente entre todas las especies, deben incluirse las diferentes variedades como sinonimias (Rhodes, 1973).

Usos etnomedicinales

A las infusiones de hojas y raíces le atribuyen varias propiedades: tónicas, diuréticas, antigonorreicas, hipoglucemiantes, eupépticas, antitusivas, antidiáreicas, antiparasitarias y febríguas (Cáceres, 1995; Duke, 1986; Lorenzi y Abreu Matos, 2002; Orellana, 1987; Rai, 1994). En Argentina, Martínez Crovetto (1964) señala propiedades refrescantes a nivel popular en Corrientes y Chaco. En Formosa utilizan los tallos molidos de esta planta junto a los de *Equisetum giganteum* y la parte aérea de *Heliotropium elongatum*, para elaborar una decocción con propiedades hepatoprotectoras. A su vez, la decocción de sus tallos junto a la parte aérea de *Pectis odorata* como bebida refrescante (Scarpa, 2002).

Los nativos del Brasil emplean esta planta macerada en vino o por medio del emplasto de sus hojas, como antídoto contra las mordeduras de serpientes (Berdoncés, 1998). Un uso similar le atribuyen en México (Cano Asseleith, 1997). Algunos indígenas del Amazonas brasileño preparan un té con las hojas, corteza y raíz molidas, para el tratamiento de problemas menstruales, dolores postparto y metrorragias (Lorenzi y Abreu Matos, 2002). En algunas regiones del Amazonas también le atribuyen propiedades analgésicas en afecciones de testículo y cólicos renales (Schwontkowski, 1993). También se recomiendan sus raíces en cáncer de estómago (Singh y Singh, 2014).

En Guyana, los miembros de la tribu Palikur emplean emplastos con las hojas como antiinflamatorio de uso tópico. En tanto, los Creoles elaboran una bebida alcohólica con hojas, corteza y raíz mezclada con ron, como afrodisíaco. Indígenas de la tribu Ketchwa en Ecuador, emplean la decocción de las hojas para tratar conjuntivitis y picaduras de insectos. En Perú preparan una infusión con las semillas para tratar picaduras de insectos, fiebre y enfermedades venéreas (Taylor, 2004).

La decocción de hojas se emplea para aliviar molestias gástricas en Rep. Dominicana, como febrífugo en Guatemala, y como diurético en la península de Yucatán, México (Morton, 1981). En la India, *C. pareira* junto a *Piper nigrum*, pertenecen al grupo de plantas empleadas popularmente para el control de la natalidad (Tiwari *et al.*, 1982). Otros usos en la India se relacionan con actividad hipertensora arterial (Prabhakar y Suresh Kumar, 1990), antidiarreica y antidisentérica (Siddiqui y Husain, 1991) y antimálarica (Mukherjee, 1991).

Historia

Durante siglos los *alcaloides* de esta planta se constituyeron en los principales componentes del *curare*, un poderoso veneno inserto en las flechas de los indios del Amazonas. Los colonizadores portugueses del Brasil introdujeron esta planta en Europa en la segunda mitad del siglo XVII, atribuyéndole propiedades diuréticas y antifebres. El nombre vernáculo brasílico *pareira* significa *pliana*. El nombre de especie *tomentosum* hace referencia a la pilosidad del envés de las hojas. Parodi en 1881 señalaba para esta especie propiedades tónicas y diuréticas. Hieronymus (1882) le asignaba actividad antigonorreica, diurética y eliminadora de cálculos urinarios.

Parte utilizada

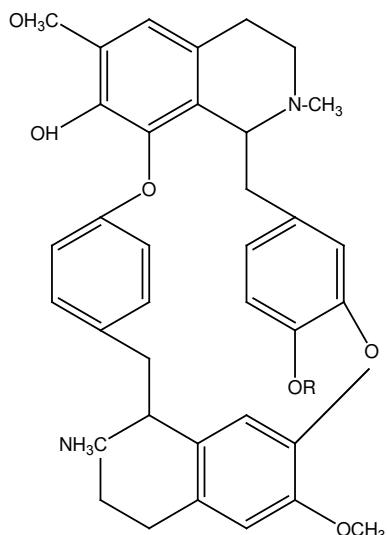
La droga está constituida por la raíz. La misma en estado seco presenta color marrón-agrisado, rugosa longitudinalmente, con elevaciones anulares trans-

versales. Su sabor al inicio es dulzón y aromático, para transformarse luego en amargo (Cáceres, 1995).

Composición química

Hojas: contienen los alcaloides isoquinólicos *hayatina* y *hayabinina* (Germosén Robineau, 1997). También se aislaron *taninos*, *resina*, *carbohidratos*, principios amargos, gomas, aceite esencial, *maltato de calcio*, *nitrato de potasio*, (+)-*quercitol*, ácidos *araquídico* y *linoleico* (Gupta, 1995). De hojas y corteza se ha aislado una chalcona denominada: *cisampeloflavona* (Ramírez et al., 2003).

Raíz: contiene alcaloides (0,72%) del tipo *bis-benzoisoquinolínicos*, similares muchos de ellos a los del *curare*: *bulbocarpina*, *cyclanolina*, *ciclenina*, *cisanina*, *cisamperina*, *corituberina*, (+)-*curina*, (-)-*curina*, (\pm)-*curina*, 4-O-metilcurina, *d-guareitol*, *d-bebeerina* (*chondodendrina*), *dehidrodicentrina*, *deyamitina*, *dicentrina*, *dimetiltetrandrina*, *hayabinina*, *hayatidina*, *hayatina*, *hayatinina*, *hiatina*, *hiatinina*, *insularina*, *isochondodendrina* (*isobebeerina*), *I-bebeerina* (*cumina*), *laudanosina*, *menismina*, *menispermina*, *nuciferina*, *pareirina*, (+)-*tetrandrina*, *transdrina* (Bhatnagar y Popli, 1967; Glasby, 1991; Kupchan et al., 1960; Srivastava et al., 1964; Willamán y Hui Lin, 1970; Samanta et al., 2012). También se hallaron alcaloides del tipo de las protoberberinas: *cyclanolina* y *cisampelina* = *pelosina* (Anwer et al., 1968; Morton, 1981) y alcaloides tropoloisoquinólicos: *pareirubrinas A y B*, *grandirubrina* e *isomerubrina* (Morita et al., 1993; Gupta et al., 2011).



I-Curina	R = H
Hayatina	R = H (racémico)
Hayatinina	R = CH ₃
Hayatidina	R = CH ₃

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Dentro de las numerosas investigaciones farmacológicas realizadas con esta especie, destacan aquellas relacionadas con actividad antiespasmódica, antimalárica y antileucémica. A continuación se detallan con mayor profundidad.

Actividad antiespasmódica - antidiarreica: Un estudio efectuado con el extracto acuoso de la hoja (1:1 p.v.), en concentración de 30 mg/ml, demostró una disminución significativa ($p < 0.001$) de las contracciones producidas por *acetilcolina* en íleon aislado de rata (Herrera, 1994). Dicha actividad espasmolítica de los *alcaloides* de la hoja podría justificar la acción emenagoga frente a cuadros de dismenorrea, preconizada por la medicina popular. La *cisampelina* se comercializa como droga relajante de la musculatura esquelética (Farnsworth et al., 1985).

El extracto hidroetanólico de la raíz, administrado a ratas por vía oral en dosis de 25 y 100 mg/kg, redujo el número de deposiciones inducidas por aceite de ricino, entre un 29.2% y 60%, respectivamente. Asimismo, redujo significativamente la acumulación de fluidos intestinales, entre un 26 y 59%, respectivamente. En dosis de 25 mg/kg no produce alteraciones evacuatorias en ratones normales, aunque sí disminuye el ritmo evacuatorio a partir de los 50 mg/kg (Amresh Reddy et al., 2004).

Actividad antibacteriana – antiparasitaria: El extracto etanólico de hojas y tallos mostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (George y Pandalai, 1949; Valsaraj et al., 1997). La tintura elaborada a partir de hojas, corteza y raíz demostró no mostrar actividad *in vitro* frente a *E. coli* y *S. aureus* (Cáceres et al., 1990). Tanto el extracto acuoso como el clorofórmico de la raíz, demostraron actividad antimalárica *in vitro* frente a *Plasmodium gallinaceum*. Frente a *P. cathemerium* fue solo activo el extracto clorofórmico (Spencer et al., 1947). Es interesante destacar que la *D-bebeerina* ha figurado en el Merck Index como sustancia antimalárica (The Merck Index, 1968). Por su parte, un extracto alcohólico de la planta total demostró su ineficacia *in vitro* frente a *Entamoeba histolytica* (Heinrich et al., 1992). La chalcona *cisampeloflavona*, por su parte, posee actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Trypanosoma cruzi* y *T. brucei* (Ramírez et al., 2003).

Actividad antinflamatoria: El extracto etanólico al 50% de las raíces administrado en dosis de 200 y 400 mg/kg (p.o.), mostró una significativa actividad antinflamatoria aguda, subaguda y crónica en un

modelo de inflamación plantar inducida en ratones con *caragenina*, *histamina*, *5-hidroxitriptamina*, y *prostaglandina E(2)* (Amresh *et al.*, 2007a). Ello podría deberse, al menos en parte, a la presencia del alcaloide *tetrandrina* que posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y febrífugas (Lorenzi y Abreu Matos, 2002). El mismo extracto, suministrado una vez al día durante un período de 3 días (100-400 mg/kg) mostró una reducción en los parámetros de dolor en ratas, así como en la incidencia de artritis inducida por el adyuvante de Freund (Amresh *et al.*, 2007b).

Actividad antiofídica: En una comunicación previa (Camargo *et al.*, 2005), se informó acerca de la actividad antihemolítica *in vitro* de una serie de extractos vegetales del noreste argentino donde se incluía esta especie. En base a ello se realizó el estudio de la actividad alexítera (antiveneno) de los extractos acuosos y alcohólicos de *C. pareira* contra el veneno de *Bothrops neuwiedi diporus* conocida como “yarará chica”, hallándose actividad específicamente en los extractos alcohólicos, en una relación 1:7 referida a veneno/extracto (Torres *et al.*, 2007). Sobre el ofidio *Bothrops asper* se comprobó la actividad antihemorrágica del extracto acuoso de las hojas aplicado en piel de ratas inoculadas con el veneno, aunque no se observó actividad proteolítica (Badilla *et al.*, 2008).

Oncología experimental: El alcaloide *cisamparina* demostró citotoxicidad frente a cultivos de células tumorales KB (Kupchan *et al.*, 1965), aunque la citotoxicidad fue menor para la chalcona *cisampeloflavona* frente a líneas celulares humanas KB (Ramírez *et al.*, 2003). La *pareirubrina A* y *B* demostraron propiedades antileucémicas en cultivos celulares, lo cual estaría vinculado con la presencia de un anillo tropolónico en dichos alcaloides (Morita *et al.*, 1993).

Otras acciones de interés: Entre los primeros estudios llevados a cabo con esta especie se observó que la *cisampelina* (*pelosina*) ejerce en ranas una actividad similar a la del *curare*. En cambio en ratones la actividad resultó variable según se tratara del alcaloide en su forma dextrógira o levógira. En el conejo, el más activo resultó ser el dextrógiro. Apenas 0.15 cc de solución al 3% determinó a los pocos minutos, respiración jadeante y taquipneica, finalizando en apnea (Domínguez, 1928). La *isohcondendrina*, por su parte, actúa como un bloqueante neuromuscular (Morton, 1981). Por otro lado, la fracción alcaloidea total de la raíz demostró propiedades bradicardizantes y relajación uterina (Roy *et al.*, 1952), y más recientemente también acción

antioxidante *in vitro* e inmunomoduladora en ratas (Bafna y Mishra, 2010).

El extracto etanólico de partes aéreas demostró en roedores actividad antihistamínica, hipotensora arterial, antiespasmódica (Mokkhasamit *et al.*, 1971), anticonvulsivante y depresora del SNC (Adesina, 1982). Por su parte, el extracto etanólico de la raíz demostró en ratas disminuir la disfunción cardíaca producida por isoproterenol, debido a una actividad estimulante de la calcineurina y efecto antioxidante (Singh *et al.*, 2012). Respecto a esto último, el mecanismo de acción se centraría en la disminución de la peroxidación lipídica y la degradación de las enzimas *superóxido-dismutasa* y *catalasa* (Amresh Reddy *et al.*, 2004).

La decocción de la raíz ha demostrado una moderada actividad diurética en ratas (Cáceres *et al.*, 1987). El extracto de las hojas, en cambio, mostró un efecto anticonceptivo en ratas albinas, con alteraciones en los niveles de gonadotrofinas (*LH*, *FSH* y *prolactina*) y *estradiol*. Por vía oral, la LD₅₀ del extracto fue de 7.3 g/kg (Ganguly *et al.*, 2007).

A dosis bajas el consumo de infusiones de hojas o raíces actúa como tónico amargo y a dosis altas como laxante (Berdoncés, 1998). Por último, el extracto hidroalcohólico de la raíz presentó una actividad hepatoprotectora significativa en modelos de injuria hepática inducida por tetracloruro de carbono (Surendran *et al.*, 2011).

Efectos adversos - Toxicidad

Los alcaloides de la hoja y raíz presentan una actividad similar al *curare*, de ahí su potencial toxicidad en el consumo humano (Basu *et al.*, 1970). Respecto al ganado y animales de pastoreo, es difícil que recurran a ella, incluyendo épocas de sequía, ya que conocen su toxicidad. Sin embargo, algunos animales perdidos o introducidos en áreas no afines a ellos y que consumen de esta liana, mostraron rápidos signos de toxicidad, determinados por diarrea, mucosidad sanguinolenta en la boca y edema generalizado. Los animales buscan afanosamente abreviar debido a sensación de ardor y calor en el tracto digestivo (Ragonese y Milano, 1984).

El suministro oral de la decocción de hoja seca a ratones (dosis de 1-5 g/kg), no produjo ninguna muerte en los animales (Saravia *et al.*, 1992). La *D-bebeerina* demostró toxicidad en gatos y conejos, no así en perros. En altas dosis el alcaloide *curina* produce parálisis de los músculos estriados y de las terminaciones nerviosas en ratones (Manske y Holmes, 1954). La DL₅₀ de la *hayatina* por vía intraperitoneal en roedores fue de 0,446 mg/kg (Huang, 1993), mientras que los estudios de toxicidad aguda en estos animales mostraron ataxia posterior, incoordinación músculo-esquelética y

arresto respiratorio (Mukerji y Bandari, 1959). Un estudio toxicológico realizado por Amresh *et al.* (2008) indica que el extracto etanólico de las raíces no presenta toxicidad aguda y subaguda en ratones.

Contraindicaciones

Dado el alto tenor en alcaloides que presenta la especie, se recomienda no administrar extractos de la misma durante el embarazo y lactancia. Aunque tradicionalmente se emplea para control de hemorragias posparto, esta indicación debe estar supervisada por un médico en caso de ser necesaria.

Interacciones medicamentosas

Dada la variabilidad de actividades que a nivel cardiovascular pueden ocasionar los alcaloides de esta especie, se recomienda no prescribir extractos de la misma simultáneamente con medicaciones cardiotónicas o antihipertensivas.

Status legal

La raíz es oficial en China (Farmacopea XI^a Ed.), India (Código Farmacéutico, 1953), Japón (Directorio

de Drogas, 1973), Francia (Farmacopea 9^a Ed.), Farmacopea Paraguaya (1944) y Farmacopea de Medicina Oriental (1969) (Germosén Robineau,, 1997).

Formas galénicas

Si bien en medicina tradicional frecuentemente se emplean infusiones o decocciones con hojas y raíz, dada la potencial peligrosidad de sus alcaloides hace inconveniente recomendar dichas formas galénicas. En principio, los preparados a partir de los tallos tendrían márgenes de seguridad más amplios. A continuación, se mencionan algunas formas galénicas de uso tradicional.

Decocción: En casos de diarrea y disentería en India colocan 250 g de raíz en 1 litro de agua. Se hace hervir a fuego muy lento (30 minutos). La dosis a tomar es de 2-5 ml.(Siddiqui y Husain, 1990).

Polvo: A partir de la corteza de los tallos. Se administra en forma de cápsulas, a razón de 1-2 g, 2-3 veces al día (Taylor, 2004).

Referencias

- Adesina S. Studies on some plants used as anticonvulsivants in amerindian and african traditional medicine. Fitoterapia 1982; 53: 147-162.
- Ahmad R, Malik M, Zia Ul Haq M. Alkaloids of *Cissampelos pareira*. Fitoterapia 1992; 63: 282.
- Amresh G, Reddy G, Rao C, Shirwaikar A. Ethnomedical value of *Cissampelos pareira* extract in experimentally induced diarrhoea. Acta Pharm. 2004; 54: 27-35.
- Amresh G, Reddy G, Rao C, Singh P. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Cissampelos pareira* root in rats. J Ethnopharmacol. 2007a; 110: 526-31.
- Amresh G, Singh P, Rao C. Antinociceptive and antiarthritic activity of *Cissampelos pareira* roots. J Ethnopharmacol. 2007b; 111: 531-6.
- Amresh G, Singh P, Rao C. Toxicological screening of traditional medicine Laghupatha (*Cissampelos pareira*) in experimental animals. J Ethnopharmacol. 2008; 116: 454-60.
- Anwer F, Popli S, Srivastava R, Khare M. Studies in medicinal. Part III. Protoberberine alkaloids from the roots of *Cissampelos pareira* Linn. Experientia. 1968; 24: 999.
- Badilla B, Chaves F, Jiménez S , Rodríguez G, Poveda L. Effects of an extract of *Cissampelos pareira* on the hemorrhagic and proteolytic activities from *Bothrops asper* Venom. Phcog Mag. 2008; 13 (4): 27-30.
- Bafna A, Mishra S. Antioxidant and Immunomodulatory Activity of the Alkaloidal Fraction of *Cissampelos pareira* Linn. Sci Pharm. 2010; 78: 21-31
- Basu D. Studies on curariform activity of hayatinin methochloride, an alkaloid of *Cissampelos pareira*. Jpn J Pharmacol. 1970; 20: 246-252.
- Bhatnagar A, Popli S. Chemical examination of the roots of *Cissampelos pareira* Linn. V. Structure and stereochemistry of hayatidin. Experientia. 1967; 23: 242-243.
- Berdoncés J. Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales. Barcelona: Tikal, 1998.
- Cáceres A, Cano O, Samayoa B, Aguilar L. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. Screening of 84 plants against enterobacteria. J Ethnopharmacol. 1990; 30: 55-73.
- Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Ciudad de Guatemala (Guatemala): Ed. Universitaria, 1995.
- Cáceres A, Girón L, Martínez A. Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. J Ethnopharmacol. 1987; 19: 233-245.
- Camargo F, Torres A, Ricciardi A, Tressens S, Dellacassa E. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas UNNE, 2005.
- Cano Asseleith L. Flora medicinal de Veracruz. I. Inventario etnobotánico. Veracruz (México): Universidad Veracruzana, 1997.
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Tomo I. Buenos Aires: Casa J. Penser. Ltda., 1928.
- Duke J. *Economic plants for Holdridge life zones climatic requirements of 1000 species*. The International Permaculture Species Yearbook. Boca Raton, 1986.
- Farnsworth N, Akerele O, Bingel A, Soejarto D, Guo Z. Medicinal plants in therapy. Bull World Health Organization 1985; 63: 965-981.
- Ganguly M, Kr Borthakur M, Devi N, Mahanta R. Antifertility activity of the methanolic leaf extract of *Cissampelos pareira* in female albino mice. J Ethnopharmacol. 2007; 111: 688-91.
- George M, Pandalai K. Investigation on plant antibiotics. Indian J Med Res. 1949; 37: 169-181.
- Germosén Robineau L. Farmacopea caribeña. Santo Domingo: TRAMIL, 1997.
- Glasby J. Dictionary of Plants Containing Secondary Metabolites. London: Taylor & Francis, 1991.
- Gupta A, Pandey M, Shah D, Seth N, Yadav J. Pharmacognostical and Phytochemical Evaluation of Leaves of *Cissampelos pareira*. Pharmacognosy J. 2011; 21 (3): 25-29.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Heinrich M, Kuhat M, Wright C, Rimpler H, Philipson J. Parasitological and microbiological evaluation of Mixe indian medicinal plants (Mexico). J Ethnopharmacol. 1992; 36: 81-85.
- Herrera J. Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional. TRAMIL VII. Antioquia: Enda/Carbe. UAG/U, 1994.
- Hieronymus J. *Plantae Diaphoricae Flora Argentinae*. Buenos Aires: 1882.
- Huang K. The Pharmacology of Chinese Herbs. Boca Raton (FL): CRC Press, 1993.
- Kupchan S, Yokoyama N, Beal J. Menispermaceae alkaloids. I. The alkaloids of *Cissampelos pareira* Linn. and the origin of radix pareirae brave. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1960; 49: 727-731.
- Kupchan S, Patel A, Fujita E. Tumor inhibitors. VI. Cissamerine, new cytotoxic alkaloid from *Cissampelos pareira*.

- Cytotoxicity of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *J Pharm Sci.* 1965; 54: 580-583.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002
 - Manske R, Holmes F. The Alkaloids Chemistry and Physiology. New York: Elsevier, 1954; (4): 230.
 - Martínez Crovetto R. Estudios Etnobotánicos. I. Nombres de plantas y su utilidad, según los indios Tobas del este del Chaco. Bonplandia 1964; 1: 279-333.
 - Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
 - Mokkhasamit M, Swatdimongkol K, Satrawrha K. Study on toxicity of Thai medicinal plants. *Bull Dept Med Sci* 1971; 12: 36-65.
 - Morita H, Matsumoto K, Takeya K, Itokawa H. Conformation of tropolone ring in antileukemic tropoloisoquinoline alkaloids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1993; 41: 1478-1480.
 - Morton J. Atlas of Medicinal Plants of Middle America. Springfield (EEUU): Charles C. Thomas Publish, 1981.
 - Mukherjee T. Antimalarial herbal drugs. A review. *Fitoterapia.* 1991; 62: 197-205.
 - Mukerji B, Bhandari P. *Cissampelos pareira* L. source of a new curariform drug. *Planta Med.* 1959; 7: 250-259.
 - Orellana S. Indian Medicine in Highland Guatemala. Albuquerque: Univ. New Mexico Press, 1987.
 - Parod D. Ensayo de Botánica Médica Argentina Comparada. Buenos Aires: Tesis Fac. Medicina, 103 p.p., 1881.
 - Prabhakar Y, Suresh Kumar D. A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda. *Fitoterapia.* 1990; 61: 395-415.
 - Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: Acme, 1984.
 - Rai M. Herbal medicines in India: retrospect and prospect. *Fitoterapia.* 1994; 65: 483-491.
 - Ramírez I, Carabot A, Meléndez P, Carmona J, et al. Cissampeloflavone, a chalcone-flavone dimer from *Cissampelos pareira* L. *Phytochemistry.* 2003; 64: 1421.
 - Rhodes D. A revision of the genus *Cissampelus*. *Phytology.* 1973; 30: 415-484.
 - Roy P et al. A preliminary note on the pharmacological action of the total alkaloids isolated from *Cissampelos pareira*. *Indian J. Med. Res.* 1952; 40: 95-99.
 - Samanta J, Bhattacharya S, Rayat R. Phytochemical investigation and pharmacognostic standardization of *Cissampelos pareira* root. *Anc Sci Life.* 2012; 31(4):181-4.
 - Saravia A et al. Toxicidad de *Cissampelos pareira*. TRAMIL VI. Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
 - Scarpa G. Plantas empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. Dominguezia. 2002; 18: 36-50.
 - Schwontkowski D. Herbs of the Amazon. Traditional and Common Uses. Science Student Brain. Utah (EEUU): Trust Publish, 1993.
 - Siddiqui M, Husain W. Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia.* 1991; 62: 325-329.
 - Singh B, Pillai K, Kohli K, Haque S. Effect of *Cissampelos pareira* root extract on isoproterenol-induced cardiac dysfunction. *J Nat Med.* Mar 14 2012. [Epub ahead of print]
 - Singh N, Singh V. Report: Anticancer activity of the roots of *Ichnocarpus frutescens* R. Br. and isolated triterpenes. *Pak J Pharm Sci.* 2014; 27(1):187-91.
 - Spencer C, Koniuszy F, Rogers E, Shavel J, et al. Survey of plants for antimalarial activity. *Lloydia* 1947; 10: 145-174.
 - Srivastava R, Prasad Khare M. Water soluble alkaloids from the root bark of *Cissampelos pareira*. *Chem Abstr.* 1964; 97: 2732-41.
 - Surendran S, Eswaran M, Vijayakumar M, Rao C. In vitro and in vivo hepatoprotective activity of *Cissampelos pareira* against carbon-tetrachloride induced hepatic damage. *Indian J Exp Biol* 2011; 49(12): 939-45.
 - Taylor L. The Heathling Power of Rainforest Herbs. 2004. Extracted from www.rain-tree.com
 - The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals and Drugs. New Jersey (EEUU): 1968; (1) 1713.
 - Tiwari K, Majumder R, Bhattacharjee S. Folklore information from Assam for family planning and birth control. *Int J Crude Drug Res.* 1982; 20: 133-137.
 - Torres A, Camargo F, Ricciardi G, Dellacasa E, Ricciardi A. Study of antihemolytic activity of *Cissampelos pareira* extract against poison of *Bothrops neuwiedi diporus* (COPE) (yarárá chica). *Blacpma.* 2007; 6 (5): 280-4.
 - Valsaraj R, Pushpangadan P, Smitt U, Adsersen A, Nyman U. Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J Ethnopharmacol.* 1997; 58: 75-83.
 - Willamán J, Hui Lin L. Alkaloid-bearing plants and their contained alkaloids. *Lloydia* 1970; 33: 286.

Chilca

Nombre Científico: *Eupatorium buniifolium* Hook. et Arn.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Sinonimia: *Acanthostyles buniifolium* (Hook. & Arn.) R.M. King & H. Rob.; *Eupatorium pinnatifidum* DC.; *E. crithmifolium* Griseb.; *E. virgatum* D. Don ex Hook. & Arn.

Nombres populares:

Español: *chilca, chirca, mio-mio, romero, romerillo, romerillo colorado.*



Resumen

Eupatorium buniifolium (Asteraceae) es un arbusto de mediano tamaño conocido en la Argentina por el nombre común de chilca. Es oriunda de Sudamérica, siendo común en el sur de Bolivia, sur de Paraguay, sur de Brasil y Uruguay, aunque su uso medicinal parece limitarse en gran parte a la Argentina, en donde se localiza preferentemente en la región noroeste y centro. Se utiliza la decocción de las partes aéreas como antirreumático, digestivo, hepático, diaforético, sedante y desinfectante. Desde el punto de vista farmacológico, los estudios realizados en esta especie se centran principalmente en su acción sobre el sistema digestivo, SNC, y en la determinación de las actividades antimicrobiana, analgésica, y antiinflamatoria.

Summary

Eupatorium buniifolium (Asteraceae) is a medium sized shrub also known in Argentina by the common name of chilca. Native to South America, *E. buniifolium* can be found in the Southern areas of Bolivia, Paraguay and Brazil, and also in Uruguay, although its use as a medicinal plant seems to be mostly limited to Argentina, where it grows in the North and Central regions of the country. From a medicinal point of view, the aerial parts are used as a decoction in the treatment of rheumatism, and as a digestive, hepatic, diaphoretic, sedative and disinfectant agent. Regarding research in the pharmacological field, most studies have focused on its actions on the digestive and central nervous systems. Antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities have also been determined for the extracts.

Descripción botánica

Arbusto ramificado que alcanza entre 1-2 metros de altura (rara vez puede alcanzar hasta 3 m). Hojas opuestas, lineales, alargadas, algunas íntegras y otras pinatisectas con segmentos lineales íntegros, de 3-6 cm de diámetro, glabras o con pulverulencia en ambas caras. Capítulos cilíndricos, de unos 5-6 mm de altura, largamente pedicelados y dispuestos en grandes panojas suberectas o colgantes; brácteas de color castaño-rojizo, en 2-3 series, lanceoladas, subagudas. Aqueños de unos 2 mm de largo, negros, glabros o con cortas cílias en sus costillas. La planta florece en marzo y abril (Lombardo, 1983).

Distribución geográfica - Ecología

La especie es oriunda de Sudamérica, siendo común en el sur de Bolivia, sur de Paraguay, sur de Brasil y Uruguay. En Argentina se localiza preferentemente en la región noroeste y centro (Lombardo, 1983; López *et al.*, 1996).

Agrotecnología del cultivo

Existe poca información sobre cultivo de esta especie. Existen, sin embargo, algunos estudios enfocados en su micropropagación. Entre las metodologías de conservación *in vitro*, el mejor tratamiento fue el medio básico de Murashige y Skoog con adición de 7 y 1% de manitol respectivamente y carbón activo para

ambos casos. La temperatura óptima de conservación para el material vegetal *in vitro* es de 4º C. Luego de los ocho meses de estudio, los explantes conservados al ser introducidos en medio de multiplicación, tuvieron una buena viabilidad (Paz y Ávila, 2002).

Adulterantes

Pueden darse confusiones con otras especies del mismo género. Respecto a *E. bunifolium*, se diferencia claramente de las restantes especies de *Eupatorium* por sus hojas polimorfas, unas simples y lineares y otras pinnatisectas con segmentos lineares. La var. *bunifolium* citada para la provincia de San Juan, se distingue de la var. *saucechicoense* (Hieron.) Ariza por sus hojas de mayor tamaño, 3-6 cm long. (2-2,5 cm long. en la var. *saucechicoense*) (Freire, 2003).

Usos etnomedicinales

Popularmente se emplea la decocción de partes aéreas en la Argentina como antirreumático, digestivo, hepático, diaforético, sedante y desinfectante (Orfila y D'Alfonso, 1999; Miño *et al.*, 2002).

Parte utilizada

Partes aéreas.

Composición química

La mayoría de los estudios fitoquímicos se realizaron en las partes aéreas. Por ejemplo, se analizaron muestras de esencia de partes aéreas secas (0,20% p/p) provenientes de la zona sur del Uruguay. El análisis reveló la presencia de β -pineno (14,7%), β -pineno (4,6%), sabineno (2,9%), limoneno (3,2%), terpinen-4-ol (0,1%), acetato de carquejilo (0,1%), β -elemeno (12,2%), β -cariofileno (4,3%), gemacreno-D (11,5%), biciclogermacreno (3,0%), β -guaieno (10,1%) y selin-11-en-4-ol (1,4%). (Bandoni, 2003; Lorenzo *et al.*, 2005; Ríos *et al.*, 1995). En otro screening fitoquímico del aceite esencial se observó una predominancia de sabineno (Caula *et al.*, 1991). También se aislaron derivados del ácido hidroxicinámico y los siguientes ácidos cafeoilquínicos: clorogénico (0,029 g/100 g) y cafeíco (0,016 g/100 g) (López *et al.*, 1996; Muschietti *et al.*, 2002) y así como también los compuestos fenólicos 7-(3'-CH₃-2'buteniloxi)-6-OCH₃ cumarina y éster 4-hidroxi-3-metilbutil-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propenoico 5,7,5'-trihidroxi-3,6,2',4'-tetrametoxiflavona, santina, bunifolina, brickelina, escopoletina y centaureidina (Caula *et al.*, 1991; Muschietti *et al.*, 2001).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos realizados para *E. bunifolium* se centran principalmente en su acción

sobre el sistema digestivo, SNC, y en la determinación de las actividades antimicrobiana, analgésica, y antiinflamatoria. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios de acuerdo con las acciones propuestas:

Acción sobre el sistema digestivo: Un estudio en modelo de fistula biliar en ratas determinó que la infusión de partes aéreas posee una buena actividad colerética, la cual se vio incrementada en un 35% respecto a los valores basales. Dentro de los compuestos responsables de esta actividad, los ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico y ácido cafeíco) tendrían una parcial injerencia, dada la baja concentración hallada de los mismos mediante estudios cromatográficos por HPLC (López *et al.*, 1996).

Actividad antimicrobiana: Extractos alcohólicos crudos de partes aéreas redujeron en forma significativa la capacidad infectante *in vitro* del herpes suis-virus sobre células Vero de riñón de mono (Zanón *et al.*, 1998). Por su parte, los extractos hidrofílicos y lipofílicos demostraron un efecto inhibitorio *in vitro* de la actividad de las enzimas polimerasa y ribonucleasa H, involucradas en el mecanismo de transcripción (transcriptasa reversa) del VIH. Esta fue menor a la observada para los extractos de *Achyrocline flaccida* y *Phyllanthus sellowianus* (Hnatyszyn *et al.*, 1999). Por su parte, el extracto orgánico demostró *in vitro* efectos inhibitorios sobre el poliovirus tipo 1 mostrando una CE50 (concentración efectiva 50) = 23.3 ± 3.3 µg/ml (Visintini *et al.*, 2013). También se observó actividad antibacteriana *in vitro* en el aceite esencial frente a *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella sonnei*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytosis* (Campos *et al.*, 2002). Por su parte, el aceite esencial también resultó activo *in vitro* frente a *Trypanosoma cruzi* en concentración de 250 µg/ml. A la misma concentración, en cambio, no se observó actividad frente a *Leishmania sp.* (Fournet *et al.*, 1999). Un estudio posterior realizado con el compuesto polifenólico *bunifolina*, también demostró un efecto inhibitorio *in vitro* frente a *T. cruzi* (Muschietti, 1991). Estudios posteriores confirmaron actividad tripanocida y leishmanicida en el extracto crudo y en el flavonoide *santina* (Sülsen *et al.*, 2005; 2007). El extracto metanólico mostró actividad anti-fúngica frente a *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum* (Muschietti *et al.*, 2005). Finalmente, el aceite esencial de las hojas demostró propiedades acaricidas frente a Varroa sp. (Umpiérrez *et al.*, 2013).

Actividad analgésica - antiinflamatoria: La infusión de partes aéreas demostró una significativa respuesta

analgésica (dosis-dependiente) en el test de contorsiones en ratas inducidas por *ácido acético*, con una inhibición del dolor del 42.3% en dosis de 250 mg/kg, y del 73.9% en la dosis de 500 mg/kg por vía oral. El efecto no fue revertido por pretratamiento con *naloxona*. En el test de *formalina*, en cambio, no se obtuvo efecto inhibitorio en la primera fase (0-5 minutos), pero sí en la segunda (15-30 minutos), siendo esta del 38.9% para la dosis de 500 mg/kg y del 57.3% para la dosis de 1.000 mg/kg. En la prueba del plato caliente no se obtuvo actividad analgésica con dosis de 500 mg/kg, vía oral (Miño et al., 2002; 2005).

Los compuestos fenólicos 5,7,5'-trihidroxi-3,6,2',4'-tetrametoxiflavona, *escopoletina* y *centaureidina*, todos presentes en partes aéreas de *E. bunifolium*, demostraron efectos antiinflamatorios en el test de edema auricular en ratas inducido por *caragenina*. Con una dosis de 1 mg/oreja, los porcentajes de inhibición fueron del 67.3%, 59.8% y 49.7%, respectivamente (Muschietti et al., 2001).

Acción sobre S.N.C.: El extracto acuoso de partes aéreas (1.5 g /kg) demostró una inducción del sueño en ratas, con dosis subhipnóticas de pentobarbital (30 mg/kg), así como también una potenciación de las dosis hipnóticas de la droga mencionada. A su vez, produjo un incremento de los efectos depresores del *diazepam* en la actividad motora espontánea, y una disminución de la retención de la memoria cuando se administró previo a la sesión de entrenamiento. En cambio, no se observó efecto miorrelajante (Miño et al., 2004). El extracto acuoso en dosis de hasta 1.5 g/kg

p.o. produjo en forma dosis-dependiente una inducción del sueño y una potenciación sub-hipnótica e hipnótica del pentobarbital en ratas (Miño et al., 2007). Sin embargo, los autores observaron que el tratamiento no modificó la actividad motora espontánea ni tampoco tuvo efectos mio-relajantes. Tampoco se observaron efectos amnésicos similares a los del *Diazepam*, todo lo cual sugiere que el extracto acuoso de la *chilca* posee efectos neurodepresores del SNC.

Otras Actividades: Un extracto demostró actividad antioxidante *in vitro* mediante el mecanismo de inhibición de la peroxidación lipídica (Desmarchelier y Ciccia, 1998). En un modelo de estrés oxidativo generado por arsénico en células de riñón, el extracto en éter-petróleo de chilca demostró propiedades antioxidantes evitando la formación de hidroperoxídos acuosos y lipídicos (Soria et al, 2008). Asimismo, los extractos diclorometánico, metanólico y acuoso de las partes aéreas demostraron efectos inhibitorios del crecimiento tumoral experimental, inhibición de mitógenos activados en esplenocitos en fase de crecimiento (excepto el extracto metanólico) e inhibición de la proliferación de esplenocitos murinos, con una $IC_{50} = 0.5\text{--}1.5 \mu\text{g/ml}$ (Fernández et al., 2002).

Efectos adversos - Toxicidad

El extracto acuoso liofilizado, administrado por vía oral a ratones en dosis de 2 g/kg durante 15 días, no produjo señales de toxicidad en los parámetros evaluados (consumo de agua y comida, evolución del peso, alteraciones neurológicas, cambios en la conducta, alteraciones autonómicas y muerte). Al cabo de ese lapso, y luego de sacrificados los animales, no se observaron lesiones macroscópicas en hígado, bazo, riñón, pulmones e intestino (Ferraro et al., 2001).

Interacciones medicamentosas

En pruebas en roedores, el extracto acuoso incrementó los efectos depresores del *diazepam* y *pentobarbital*, de modo tal que no se recomienda asociar extractos de esta planta con sedantes o barbitúricos (Miño et al., 2004).

Contraindicaciones

No se obtuvieron datos de inocuidad para esta especie.

Formas galénicas

No se han precisado.

Referencias

- Bandoni A (Ed.). Los recursos aromáticos en Latinoamérica. 2 ed. Buenos Aires: CYTED, 2003.
- Campos E del, Vitorro C, Molina A. Efectos antimicrobianos de aceites esenciales de algunas especies aromáticas espontáneas del valle de Jujuy. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract P-59.
- Caula S, Villar S, Martino V, Coussio J, Ferraro G. Polyphenols isolated from *E. bunifolium*. Rev Latinoam Quim 1991; 22:1.

- Desmarchelier C, Ciccia G. Antioxidantes de origen vegetal. Ciencia Hoy 1998; 44: 32-41.
- Fernández T, Cerda Zolezzi P, Risco E, Martino V, et al. Immunomodulating properties of Argentine plants with ethnomedicinal use. Phytomedicine. 2002; 9: 546-552.
- Ferraro G, Gorzalczany S, Clavin M, Muschietti L, et al. Toxicidad de especies medicinales argentinas del grupo *Eupatorium*. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina, 8-11 abril 2001. Abstract P-100.
- Fournet A, Viturro C, Molina A. Evaluación de actividad antiparasitaria de aceites esenciales de especies aromáticas de Jujuy, Argentina. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-78.
- Freire S. Nuevas citas de Asteraceae, tribu Eupatoriae. Hickenia. 2003; 3: 180-183.
- Hnatyszyn O, Broussalis A, Herrera G, Muschietti L, et al. Argentine plant extracts active against polymerase and ribonuclease H activities of HIV-1 reverse transcriptase. Phytotherapy Res. 1999; 13: 206-209.
- Lombardo A. Flora Montevidensis. Tomo 2, Gamopétalas. Montevideo: Ed. Intendencia Municipal de Montevideo, 1983.
- López P, Muschietti L, Gorzalczany S, Acevedo C, et al. Determinación del contenido de ácidos cafeoilquínicos y su relación con la actividad colerética de la infusión de *Eupatorium buniifolium*. XII Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Córdoba, Argentina, 1996. Abstract P-41.
- Lorenzo D, Paz D, Davies P, Villamil J, et al. Application of multidimensional gas chromatography to the enantioselective characterisation of the essential oil of *Eupatorium buniifolium* Hooker et Arnott. Phytochem Anal. 2005; 16: 39-44.
- Miño J, Muschietti L, Sülsen V, Ferraro G, Martino V. Actividad analgésica y depresora del SNC de la infusión de *Eupatorium buniifolium*. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract 2002; 103.
- Miño J, Muschietti L, Ferraro G, Martino V, Acevedo C. Neuropharmacological activity of *Eupatorium buniifolium* aqueous extract in mice. Phytother Res 2007; 21: 362-5.
- Miño J, Muschietti L, Ferraro G, Martino V, Acevedo C. Efectos de *Eupatorium buniifolium* sobre el S.N.C. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-104.
- Miño J, Muschietti L, Ferraro G, Martono V, Acevedo C. Antinociceptive activity of *Eupatorium buniifolium* aqueous extract. Fitoterapia. 2005; 76: 100-103.
- Muschietti L, Derita M, Sülsen V, de Dios Muñoz J, et al. In vitro antifungal assay of traditional Argentine medicinal plants. J Ethnopharmacol 2005; 102: 233-8.
- Muschietti L, Martino V, Ferraro G, Coussio J. Polyphenolic compounds isolated from *Eupatorium buniifolium*. An Asoc Quim Argent 1991; 78: 329.
- Muschietti L, Gorzalczany S, Ferraro G, Acevedo C, Martino V. Phenolic compounds with anti-inflammatory activity from *Eupatorium buniifolium*. Planta Med. 2001; 67: 743-744.
- Muschietti L. Estudio de la composición química y actividades biológicas de *E. buniifolium*. Tesis de Doctorado. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, 2002.
- Orfila E, D'Alfonso C. Catálogo preliminar de la flora medicinal serrana de Azul, provincia de Buenos Aires. Domin-guezia. 1998; 15: 27-38.
- Paz X, Ávila X. Optimización de metodologías de conservación in vitro de tres especies con potencial agroindustrial: *Mentha arvensis* (Linnaeus c.), *Minthostachys andina* (Hooker et Arnott) y *Eupatorium buniifolium* (Britton). V Simposio Argentino de Biotecnología Vegetal. 20-22 oct 2002. Ríos J, Condori, L, Muñoz S, Loayza I, Soriano J. The extraction of the essential oil of Romerillo. En: Valorisation de la Biomasse Végétale par les Produits Naturels. Actas del Coloquio de Chicoutimi, 22-25 ago 1993. Vancouver (Canadá): CRDI, 1995; 111-117.
- Soria E, Goleniowski M, Cantero J, Bongiovanni G. Antioxidant activity of different extracts of Argentinian medicinal plants against arsenic-induced toxicity in renal cells. Hum Exp Toxicol. 2008; 27(4):341-6.
- Sülsen V, Cazorla S, Frank F, Redko F, et al. Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids from Argentine medicinal plants. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 654-9.
- Sülsen V, Güida C, Coussio J, Paveto C, et al. In vitro evaluation of trypanocidal activity in plants used in Argentine traditional medicine. Parasitol Res 2005; 98: 370-4.
- Umpiérrez M, Santos E, Mendoza Y, Altesor P, Rossini C. Essential oil from *Eupatorium buniifolium* leaves as potential varroacide. Parasitol Res. 2013; 112(10):3389-400. Zanón S, Ceriatti F, Sutil S, Sabini L, et al. Plantas Medicinales de Córdoba con actividad antiviral. Abstract. 3º Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Santiago del Estero, Argentina. 7-9 may 1998.
- Visintini J, Campos R, Martino V, Cavallaro L, Muschietti L. Antipoliovirus Activity of the Organic Extract of *Eupatorium buniifolium*: Isolation of Euparin as an Active Compound. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:402364

Chinchilla

Nombre Científico: *Tagetes minuta* L.

Familia: Asteraceas (Compositae).

Sinonimia: *Tagetes bonariensis* Pers., *T. glandulifera* Schrank., *T. glandulosa* Link., *T. porophyllum* Vell.

Nombres populares:

Español: *suico, suiquillo, chinchilla, manzanilla silvestre, floramar, quinchique* (Chile), *zuico, huacataya* (Bolivia), *huacatay* (Guatemala, Perú), *chiche, chilche, chinchilla* (Perú, Bolivia), *chil chil* (quechua).

Portugués: *cravo do difunto, coari bravo, chinchilo* (Brasil).

Inglés: *marigold*.



Resumen

Tagetes minuta (Asteraceae) es una planta herbácea originaria de las regiones cálidas de nuestro continente. Conocida por el nombre popular de chinchilla, tiene diversos usos medicinales e insecticidas, y en la industria alimenticia también es apreciada como colorante. Si bien existen referencias tempranas con respecto a varias actividades farmacológicas en el aceite esencial, en la actualidad quizás las más fundamentadas desde el punto de vista experimental sean las propiedades antimicrobianas, antifúngicas e insecticidas, validando de este modo algunos de sus usos tradicionales.

Summary

Tagetes minuta (Asteraceae) is a medicinal herb native to the warm regions of our continent. Popularly known by the English name of marigold, this species is used not only for several medicinal purposes, but also as an effective insecticidal agent, and as a food dye. Although early studies suggest that the essential oil of marigold may possess a wide spectrum of pharmacological activities, at present the best documented are the antimicrobial, antimycotic and insecticidal properties, which validate some of the traditional uses of this plant.

Descripción botánica

Se trata de una hierba anual erecta, caracterizada por presentar una altura entre 30-100 cm (algunas sobrepasan los 2 metros); hojas opuestas, pinnatisectas, con 4-8 pares de segmentos lanceolados, bordes aserrados y con muy fuerte olor; las flores, amarillas, se disponen en cimas corimbiformes compactas conteniendo bolsas oleíferas, haciendo su aparición entre el verano y el otoño. Los frutos están representados por aquenios fusiformes, pubescentes, de color negruzco (Gupta, 1996; Leung y Foster, 1996).

m.s.n.m., siendo adventicia en el sur de Europa, África, Asia y Australia. La planta es generalmente cultivada en Sudamérica como medicinal y condimentaria, aunque con frecuencia escapa de cultivo, llegando a constituir una maleza nociva en otras regiones del globo (Marzocca, 1997).

Por lo común crece en sitios abiertos disturbados, a lo largo de caminos, alrededor de campos cultivados, jardines y en terrenos baldíos. Se propaga por semillas. Suele aparecer en cultivos de girasol, maíz, papa, tabaco, etc., en montes frutales, viñedos y en campos incultos, baldíos y terrenos modificados. Se trata de una especie con bastante diversidad de quimiotipos, lo que se traduce como una respuesta adaptativa a los diferentes ambientes donde se desarrolla, dependiendo en gran parte de la riqueza del suelo en nitrógeno y fósforo (Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Originaria de las regiones cálidas de América (probablemente Sudamérica), en la actualidad está ampliamente distribuida en varias partes del mundo. Crece en los territorios de Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay, Perú y Colombia, hasta los 3000

Agrotecnología del cultivo

La mayoría de la información técnica de cultivo se refiere a la especie *Tagetes patula*. No se ha obtenido información acerca del cultivo de la *chinchilla*.

Parte utilizada

Hojas y flores.

Historia

No existen demasiadas referencias acerca del empleo por parte de las comunidades indígenas del *suico* o *chinchilla*. Las primeras referencias surgen de los estudios de Lemos (1878) y Hyeronimus (1882) a fines del siglo XIX. El *suico* fue una de las plantas con mayor predicamento para los médicos Kallawayas de Bolivia. El nombre quechua *chil chil* obedece a la onomatopeya del sonido de los capítulos secos cuando se agitan.

Usos etnomedicinales

Los usos populares más extendidos del *suico* hacen referencia a propiedades antimicrobianas, antiparasitarias, digestivas, diuréticas, antiespasmódicas e insecticidas. En Argentina emplean las hojas y flores en cocimiento (por vía externa) en casos de pediculosis, caída del pelo, sarna y curación de llagas y heridas. En uso interno tanto la infusión como la decocción es antidiarreica y expectorante, siendo utilizada contra intoxicaciones alimentarias, como antiparasitario, en "empacho" de los niños, como bérquico y digestivo (el jugo). (Marzocca, 1997; Quiroga *et al.*, 2004).

En los Andes peruanos la decocción es considerada antiabortiva, colagoga, digestiva, sedante gástrica, y vermífuga (De Feo, 1992). Soukup (1986) menciona su uso como condimento, como carminativo, y el uso de la infusión en el lavado de heridas malignas. En Bolivia la infusión de la planta se usa como febrífugo, tónico para nervios, carminativo, diurético y aperitivo. El cocimiento de las hojas se emplea en el lavado de heridas y llagas y como un antiséptico. También para reducir la secreción láctea, y como retenedor del feto (en amenazas de aborto junto a dos ramas de perejil). La decocción de las hojas por vía externa como antiséptico de heridas y llagas (igual que en Perú) y por vía interna como expectorante. La infusión para lavados vaginales en casos de flujos infectados. Las hojas frescas masticadas para combatir el mal aliento (Gupta, 1994).

En Brasil se la considera aromática, excitante, diurética, antireumática, vermífuga, y efectiva en el tratamiento de cólicos intestinales, regulación del flujo menstrual y dispepsia (Mors *et al.*, 2000). En Paraguay emplean la sumidad florida en forma de infusión o decocción para combatir la gastritis y

flatulencias. En España le atribuyen propiedades insecticidas y antimicóticas.

Otros usos

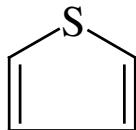
Empleado como cerco vivo, protege tomateras y cultivos de patatas contra insectos de huertas y jardines debido a su poder insecticida. También se emplea para control de malezas, ya que sus propiedades alelopáticas inhiben el crecimiento de otras especies en las cercanías. Además, la planta entera es empleada como forrajeraria para cabras y ovejas, como comida para pollos (intensifica el color amarillo de la yema de huevo) y como saborizante en productos alimenticios (refrescos, bebidas alcohólicas, postres helados, budines, gelatinas y aderezos) con un máximo permitido del 0,003% en el producto final. Su aceite se emplea como fragancia en la elaboración de perfumes (Leung y Foster, 1996).

Constitución química

Aceite esencial: Se determinó que la planta es rica en aceites esenciales (0.5%), los cuales contienen varios terpenos. El aceite esencial fue motivo de diversos estudios fitoquímicos (Carro de la Torre y Retamar, 1973; Chandhoke y Ghatak, 1969; Craveiro *et al.*, 1988; Downum y Towers, 1983; Hethelyi *et al.*, 1987; López y Zygadlo, 2003; Saxena y Srivastava, 1973). La composición es la siguiente: *cis*-*b*-*ocimeno* (27-54%), *dihidro-tagetona* (5-28%), *limoneno* (5-7%), *Z*-*tagetona* (2,4-9,3%), *Z*-*ocimenona* ó *cis*-*tagetenona* (0,3-7,6%), *trans*-*tagetenona* (0,5-3,2%), *b*-*cariofileno* (0,52%), *b*-*tuyona* (0,50%), *linalol* (0,41%), *mirceno* (0,30%), *linalil acetato* (0,29%), *mentol* (0,27%), *timol* (0,16%), *acetaldehido* (0,02%), *acetona* (0,03%), *etyl-2-metilbutirato* (0,02%), *canfeno*, *citral*, *3-butene-1-lil*, *cis*-*ocimenona*, *trans*-*ocimenona*, *a* y *b*-*pineno*, *feniletol*, *salicaldehido*, *tiofenos*, etc. En el análisis de hojas jóvenes (verdes) se pudo comprobar una prevalencia de *ocimenonas*, *tagetonas* y *ocimeno*, en tanto en hojas maduras o senescentes, el predominio es de *espatulenol* (Merino y Planchuelo, 2003). La esencia pura es fácilmente resinificable requiriendo para su estabilización la dilución en otros aceites (germen de trigo, maíz o almendras). El rendimiento suele ser alto: 2,38 litros por cada 100 kg de planta seca, tomando en cuenta las hojas y tallos tiernos. La concentración varía en función del estadio de evolución de la planta y el tiempo de almacenamiento. Breme *et al.* (2009) indican que los compuestos *2-metilpropanoato* y *etyl 2- y 3- metilbutanoato* serían los principales componentes responsables del aroma de la planta.

Otros: Los flavonoïdes *quercetagetina-7-arabinosil-galactósido* y derivados, *patuletina* e *isoramne-*

tina (Tereschuk *et al.*, 1997), cinerina I y II, piretrina I y II, ácido valeriánico, ácido siríngico, taninos en los tallos, saponinas, etc (Quiroga *et al.*, 2004). Rañilla *et al* (2010) indican la presencia de derivados de los ácidos clorogénico e hidroxicinámico como compuestos mayoritarios del grupo de polifenoles que posee la planta.



Tiofenos (estructura básica)

Farmacodinamia

Los primeros trabajos realizados en India a fines de la década del 60' reportaron varias actividades en el aceite esencial: antiespasmódico, hipotensor, broncodilatador, sedante y antiinflamatorio, lo cual abrió las puertas para futuras investigaciones. En la actualidad se le considera también un excelente antimicrobiano e insecticida. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas ensayadas por actividad terapéutica:

Actividad insecticida: Se estudió el aceite obtenido por destilación para determinar su efecto larvicida en *Aedes aegypti*, observándose buenos niveles de actividad y persistencia (Green *et al.*, 1991). Estudios posteriores confirmaron la actividad biológica descripta en larvas y adultos de *Aedes aegypti* y *Anopheles stephensi* (Perich *et al.*, 1994). También frente a *Musca domestica*, *Tribolium castaneum*, *Aedes fluviatilis* y larvas y huevos de *Anopheles stephensi*, *Phlebotomus duboscqi*, *Ceratitis capitata* y *Triatoma infestans* (Jacobson *et al.*, 1975; Maradufu *et al.*, 1978; Macedo *et al.*, 1997; Keita *et al.*, 2000; Ireri *et al.*, 2010; Lopez *et al.*, 2011). En cambio, no mostró actividad repelente frente a *Anopheles gambiae*, un vector de la malaria (Seyoum *et al.*, 2002). El extracto etanólico también mostró actividad frente a *Aedes fluviatilis* (Macedo *et al.*, 1997). La presencia de al menos cuatro *tiofenos* sinergia con compuestos poliacetilénicos explicaría la actividad insecticida y fungicida descriptas (Perich *et al.*, 1995; Macedo *et al.*, 1997; Mares *et al.*, 2001; Marotti *et al.*, 2010), mientras que las *piretrinas* presentes en la planta justificarían el empleo de la chinchilla contra ectoparásitos (Perisset, 1996).

Actividad antimicrobiana: El aceite esencial demostró actividad antimicrobiana *in vitro* contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escheri-*

chia coli, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* y *Shigella flexneri*. También se observó actividad antimicótica contra *Neurospora crassa*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *Microsporum canis* (Camm *et al.*, 1975; Ríos *et al.*, 1987; Figueroa, 1995; Tereschuk *et al.*, 1997). Se determinó que el flavonoide *quercetagetina-7-arabinosil-galactósido* sería uno de los principios activos antimicrobianos contra gérmenes Gram positivos y negativos (Tereschuk *et al.*, 1997). En cambio, este compuesto no mostró actividad frente a *Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Zymomonas mobilis* (Tereschuk *et al.*, 1997; Tereschuk *et al.*, 2002). Un hecho a destacar es que la concentración de *flavonoides* parece ser muy importante en cuanto a actividad antimicrobiana se refiere, ya que la especie emparentada *Tagetes pusilla* (*anís del cerro*) presenta los mismos componentes pero en menores cantidades que *T. minuta*, de ahí que no ejerza actividad frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Gallegos Serrato *et al.*, 1997). En Gupta (1995) se menciona actividad contra *Bacillus subtilis*.

El remanente acuoso luego de la hidrodestilación de *T. minuta* demostró inhibir el desarrollo de *Paenibacillus larvae*, agente contaminante de los paneles de abeja (González y Marioli, 2010). Finalmente se halló actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Trypanosoma cruzi* y *T. brucei* (Al Musayeib *et al.*, 2012).

Actividad antifúngica: El extracto clorofórmico en dosis de 0,125 g/l posee actividad inhibitoria frente a cultivos de *Candida albicans*, así como también actividad antiviral en el virus de Ranikhet (Babear *et al.*, 1974). En un estudio para la determinación de actividad antifúngica para el aceite esencial, se estudió la actividad del mismo frente a *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum gypsum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger* and *Penicillium* spp. Para ello, se compararon los resultados obtenidos con los efectos de los antifúngicos *clotrimazol* y *nistatina*. Los resultados obtenidos, en comparación con las drogas de referencia, indican que el aceite esencial de *T. minuta* presenta mayor actividad frente a las especies filamentosas, mientras que en el caso de las levaduras esta fue menor. En el primer caso se observó actividad antifúngica mientras que para el segundo caso, fungistática. Por otro lado, el aceite obtenido de las flores mostró mayor actividad que aquel extraído de las hojas (Bii *et al.*, 2000).

Acción sobre el sistema nervioso central: Se demostró que algunos componentes del aceite esencial interactúan con las membranas del cerebro, uniéndo-

se a los receptores benzodiazepínicos (García *et al.*, 1995). También se observó que dichos compuestos ejercerían una modulación negativa de la función GABAérgica, sin afectar el aprendizaje (Marín *et al.*, 1997; 1998), validando así y hasta cierto punto los efectos ansiolíticos atribuidos a la planta.

Otros: El extracto etanólico elaborado con las partes aéreas y administrado en ratas por vía intraperitoneal no presentó actividad antitumoral en modelos de sarcoma WM250 y leucemia L1210. En cambio sí demostró actividad contra cultivos de células carcinomatosas pulmonares CA-Lewis (Ickes *et al.*, 1973; Moraes *et al.*, 1997). Por otro lado, el extracto clorofórmico en dosis de 0,125 g/l posee actividad antiespasmódica el íleo de cobayo aislado (Babear *et al.*, 1974). También se reportó acción herbicida sobre malezas regionales en el aceite esencial (Zygadlo *et al.*, 1996). Los compuestos fenólicos de esta especie demostraron efectos antioxidantes *in vitro* y actividad antihiperglucémica al actuar inhibiendo la enzima alfa-glucosidasa, aunque sin actividad sobre la enzima alfa-amilasa (Ranilla *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

Se describen algunos casos de dermatitis de contacto y reacciones eczematosas, en especial en granjeros que manipulaban la planta (Verhagen y Nyaga, 1974; Schultes y Raffauf, 1990). Al respecto, los *tiofenos* han demostrado ser compuestos fotosensibilizantes (Jovanovic y Poljacki, 2003). Se calculó una DL₅₀ para el aceite esencial suministrado por vía intraperitoneal en ratas igual a 450 mg/k. También se observó actividad citotóxica en el test de *Artemia salina* (Leung y Foster, 1996).

Contraindicaciones

Hasta tanto no se obtengan datos de inocuidad, se recomienda no prescribir extractos de esta especie durante el embarazo y lactancia.

Interacciones medicamentosas

El aceite esencial puede interferir con la actividad de drogas ansiolíticas o sedantes (Marín *et al.*, 1997).

Formas galénicas y dosis sugeridas

Infusión: Al 2%. Reposar 5-7 minutos. Tomar 2 tazas diarias.

Referencias

- Al-Musayeib N Nmm, Mothana R Ram, Matheeussen A Am, Cos P Pc, Maes L Lm. In vitro antiplasmodial, antileishmanial and antitrypanosomal activities of selected medicinal plants used in the traditional Arabian Peninsular region. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12(1):49.
- Amat A. Pharmacological research for major taxons of Bonaerenses Compositae (in Spanish). *Acta Farm Bonae-rense*. 1983; 2: 23-36.
- Babbar O, Joshi P, Madan A. Evaluation of plants for antiviral activity. *Indian J Med Res*. 1972; Suppl. 76: 54-65.
- Basualdo I, Soria N. Plantas aromáticas de la medicina folklórica paraguaya. *Anales de SAIPA*. 1996; 14: 57-62.
- Bii C, Siboe G, Mibey R. Plant essential oils with promising antifungal activity. *East Afr Med J*. 2000; 77: 319-322.
- Breme K, Tournayre P, Fernandez X, Meierhenrich UJ, *et al.* Identification of odor impact compounds of *Tagetes minuta* L. essential oil: comparison of two GC-olfactometry methods. *J Agric Food Chem*. 2009; 57: 8572-80.
- Camm E, Towers G, Mitchell J. UV-mediated antibiotic activity of some Compositae species. *Phytochemistry*. 1975; 14: 2007-2011.
- Carro de la Torre, P, Retamar, J. Essential oils of Tucuman Province. Essence of *Tagetes minuta*. *Arch Bioquim Quim Farm*. 1973; 18: 39.
- Chandhoke N, Ghatak B. Studies on *Tagetes minuta*: some pharmacological actions of the essential oil. *Indian J Med Res*. 1969; 57: 864-876.
- Craveiro A, Matos F, Machado M, Alencar J. Essential oils of *Tagetes minuta* from Brazil. *Perfume Flavor* 1988; 13: 35-36.
- De Feo V. Medical and magical plants in the northern Peruvian Andes. *Fitoterapia*. 1992; 63: 417-440.
- Downum K., Towers G. Analysis of thiophenes in *Tagetes* (Asteraceae) by HPLC. *J Nat Prod*. 1983; 46: 98-103.
- Figueroa N, Estévez T, Giménez A. Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas y nativas. La Paz (Bolivia): Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Univ. Mayor de San Andrés. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. 1995.
- Gallegos Serrato S, Tereschuk M, Quarenghi M, Abdala D. Ensayos comparativos de actividad antimicrobiana entre dos especies de *Tagetes*. WOCMAP II Mendoza, Argentina, nov 1997. Abstr. P-332.
- García D, Perillo M, Zygadlo J, Martijena I. The essential oil from *Tagetes minuta* L. modulates the binding of [3H]

- flunitrazepam to crude membranes from chick brain. *Lipids* 1995; 30: 1105-1110.
- Gil A, Ghersa C, Leicach S. Polimorfismo químico en la especie *Tagetes minuta* L. X Congreso Nacional de Recursos Naturales, Aromáticos y Medicinales. La Plata, Argentina, nov 1996. Abstract 69.
 - González M, Marioli J, González M, et al. Antibacterial activity of water extracts and essential oils of various aromatic plants against *Paenibacillus* larvae, the causative agent of American Foulbrood. *J Invertebr Pathol* 2010; 104(3): 209-13.
 - Green M, Singer J, Sutherland D, Hibben C. Larvicidal activity of *Tagetes minuta* toward *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc.* 1991; 7: 282-286.
 - Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, 1995.
 - Hethelyi E, Tetenyi P, Dabi E, Danos B. The role of mass spectrometry in medicinal plant research. *Biomed Environ Mass Spectrom.* 1987; 14: 627-632.
 - Ickes G, Fong H, Schiff Jr P, Perdue Jr R, Farnsworth N. Antitumor activity and preliminary phytochemical examination of *Tagetes minuta*. *J Pharm Sci.* 1973; 62: 1009-1011.
 - Ireri L, Kongoro J, Ngure P, Mutai C, et al. The potential of the extracts of *Tagetes minuta* Linnaeus (Asteraceae), *Acalypha fruticosa* Forssk (Euphorbiaceae) and *Tarichanthus camphoratus* L. (Compositae) against *Phlebotomus duboscqi* Neveu Lemaire (Diptera: Psychodidae), the vector for *Leishmania major* Yakimoff and Schokhor. *J Vector Borne Dis.* 2010; 47: 168-74.
 - Jacobson N, Redfern R, Mills Jr G. Naturally occurring insect growth regulators. II. *Lloydia*. 1975; 38: 455-472.
 - Jovanovic M, Poljacki M. Compositae dermatitis. *Med Pregl.* 2003; 56 (1-2):43-49.
 - Keita S, Vincent C, Schmit J, Ramaswamy S, Belanger A. Effect of various essential oils on *Callosobruchus maculatus* (F) Coleoptera: Bruchidae. *J Stored Prod. Res.* 2000; 36: 355-364.
 - Leung A, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics. New York: John Wiley & Sons, 1996.
 - López S, López M, Aragón L, Tereschuk M, et al. Composition and anti-insect activity of essential oils from *Tagetes* L. species (Asteraceae, Helenieae) on *Ceratitis capitata* Wiedemann and *Triatoma infestans* Klug. *J Agric Food Chem.* 2011; 59: 5286-92.
 - López M, Zygadlo J. Variación del perfil de terpenos en *Tagetes minuta* según el tipo de material vegetal y el período fenológico. XXIX Jornadas Argentinas de Botánica & XV Reunión Anual de la Sociedad Botánica de Chile. Bol Soc Argent Bot. 2003; 38 (Supl.): 211.
 - Macedo M, Consoli R, Grandi T, Dos Anjos M, et al. Screening of Asteraceae plant extracts for larvicidal activity against *Aedes vexans* (Diptera: Culicidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997; 92: 565-570.
 - Maradufu A et al. Larvicidal activity of (5E)-ocimenone against mosquito larvae. *Lloydia*. 1978; 41: 181.
 - Mares D, Tosi B, Romagnoli C, Sacchetti G, Ferruccio P. Thiophene extracts from cultivated *Tagetes patula* plants. *Acta Phytotherapeutica.* 2001; 4: 7-10.
 - Marin R, Martijena I, García D, Zygadlo J, Perillo M. Anxiogenic effects of *Tagetes minuta* essential oil on the T-maze test in young chicks. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 16-20 nov 1997. Abstract P-387.
 - Marin R, García D, Martijena I, Zygadlo J, et al. Anxiogenic-like effects of *Tagetes minuta* L. essential oil on T-maze and tonic immobility behaviour in domestic chicks. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998; 12: 426-432.
 - Marotti I, Marotti M, Piccaglia R, Nastri A, et al. Thiophene occurrence in different *Tagetes* species: agricultural biomasses as sources of biocidal substances. *Sci Food Agric.* 2010; 90(7): 1210-7.
 - Marzocca A. Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina, Indígenas y Exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
 - Mattea J. Aceite esencial de *Tagetes minuta* de la zona de Río Cuarto. Cambios en su composición química en los diferentes estadios de crecimiento. X Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales La Plata, Argentina. 21-23 nov 1996.
 - McCaleb R. Herb Safety Report. Austin (EEUU): Herb Research Foundation, May 25 1993.
 - Moraes M, Fonteles M, Moraes E, Machado M, Matos F. Screening for anticancer activity of plants from the Northeast of Brasil. *Fitoterapia.* 1997; 68: 235-239.
 - Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000.
 - Perich M, Wells C, Bertsch W, Tredway K. Toxicity of extracts from three *Tagetes* against adults and larvae of yellow fever mosquito and *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1994; 31: 833-837.
 - Perich M, Wells C, Bertsch W, Tredway K. Isolation of the insecticidal components of *Tagetes minuta* (Compositae) against mosquito larvae and adults. *J Am Mosq Control Assoc.* 1995; 11: 307-310.
 - Perisset E. *Suico o Chinchilla*. Rev. Plantas Medicinales para la Salud (CETAAR). 1987; 7: 16-20.

- Quiroga E, Soberón J, Jaime J, Sampietro G, *et al.* Relevamiento de plantas etnomedicinales del noroeste argentino. IV Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines “Ciudad de Oviedo”. Asturias, España. 5-7 nov 2004.
- Ranilla L, Kwon Y, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. Bioresour Technol 2010; 101(12):4676-89.
- Ríos J, Recio M, Villar A. Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. J Ethnopharmacol. 1987; 21: 139-152.
- Saxena B, Srivastava J. *Tagetes minuta* L. oil-a new source of juvenile hormone mimicking substance. Indian J Exper Biol. 1973; 11: 56-58.
- Schultes E, Raffauf R. Medicinal and Toxic Plants of the Northwest Amazonia. The Healing Forest. Oregon (EEUU): Dioscórides Press, 1990.
- Seyoum A, Kabiru E, Lwande W, Killeen G, *et al.* Repellency of live potted plants against *Anopheles gambiae* from human baits in semi-field experimental huts. Am J Trop Med Hyg. 2002; 67(2):191-195.
- Soukup J. *Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana*. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Tereschuk M, Riera M, Castro G, Abdala L. Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta*. J Ethnopharmacol. 1997; 56: 227-232.
- Tereschuk M, Vázquez A, Pezaroglo H, Baigori M, Abdala L. Determinación estructural de un flavonol con actividad antibacteriana aislado de especies de *Tagetes* del noroeste argentino. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Abstract. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002.
- Verhagen A, Nyaga J. Contact dermatitis from *Tagetes minuta*. A new sensitizing plant of the Compositae family. Arch Dermatol. 1974; 110: 441-444.
- Viturro C, Molina A, Campos E, Molina S, Villa W. Estudio comparativo de componentes volátiles de especies del género *Tagetes* del N.O. argentino. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996. Abstract P-116.
- Zygadlo J, Maestri D, Lamarquei A, Perillo M, Martijena I. Usos alternativos de los aceites esenciales de algunas especies aromáticas del área central de Argentina. VIIIº Simposio Latinoamericano de Fitoquímica. Montevideo, Uruguay, 1996. Abstract P-25.

Damiana

Nombre Científico: *Turnera diffusa* Willd. ex Schult.

Familia: Turneraceae.

Sinonimia: *T. diffusa var. aphrodisiaca* (G.H.Ward). *Turnera aphrodisiaca* Ward.

Nombres populares:

Español: *damiana, turnera, hierba de la pastora, hierba del venado, pastorcita, damiana de California, té de México, camisa macho, oreganillo.*

Portugués: *damiana.*

Inglés: *damiana.*

Otros: *damiana* (Francés), *damiana* (Italiano), *damiana* (Alemán).



Resumen

La damiana (Turnera afrodisiaca – Turneráceas) es un arbusto americano que crece silvestre en las regiones subtropicales del continente: México, Baja California, Texas, Antillas, Bolivia, Brasil y algunas zonas de la Argentina, extendiéndose incluso hasta el continente africano (Namibia). El uso popular de la damiana está relacionado con cuatro actividades fundamentales: antidepresivo, eupéptico, laxante y afrodisíaco. Aunque sus propiedades afrodisíacas aún no han sido suficientemente argumentadas, se trata de una especie que puede recomendarse como tónico-energizante y digestiva durante cortos períodos de tiempo y bajo supervisión profesional. También cuenta con algunas investigaciones en el ámbito del sistema digestivo y nervioso.

Summary

Damiana (Turnera afrodisiaca – Turneraceae) is an American shrub that can be found in subtropical regions of the continent, including Mexico, Baja California, Texas, Antilles, Bolivia, Brazil, Argentina, and some regions of Africa (Namibia). Damiana is popularly used as an antidepressant, eupeptic, laxative, and aphrodisiac. Although this latter property has not yet been verified, the use of damiana during short periods of time as a tonic and energizing agent is perfectly acceptable. Some research has also focused on its action within the digestive and CNS.

Descripción botánica

Arbusto aromático perenne, caracterizado por presentar una altura máxima de 2 metros; hojas simples, pecioladas y lanceoladas, de hasta 2,5 cm de longitud, color verde amarillento, con nerviación pinnada y prominente en el envés; flores pequeñas, axilares, amarillas, que hacen su aparición a finales del verano seguidas por un fruto capsular, globuloso y pequeño, conteniendo numerosas semillas.

Distribución geográfica - Ecología

El género *Turnera* comprende unas 57 especies. La *damiana* es un arbusto americano que crece silvestre en las regiones subtropicales del continente: México, Baja California, Texas, Antillas, Bolivia, Brasil y algunas zonas de Argentina, extendiéndose hasta el continente africano (Namibia). Crece en suelos secos, arenosos o rocosos, con abundante

sol, en alturas comprendidas entre los 500-1950 metros s.n.m.

Parte utilizada

La droga está constituida por las hojas y tallos secos, recolectados durante la estación de floración. Cuando están frescas, las hojas presentan un olor similar al de la mezcla entre manzanilla y limón (Martínez, 1996). Según la Farmacopea Herbal Británica no debe contener más de 10 % de cenizas (máximo de ceniza insoluble en ácido 4%) ni más de 3 % de materia orgánica extraña. Según la Farmacopea Mexicana, la droga no debe contener más del 3% de materia extraña, no más del 15% de tallos y materia extraíble y no más de 3% de cenizas insolubles en ácido (Farmacopea Mexicana, 2001).

Adulterantes

En México se constataron con *T. ulmifolia* (Gutiérrez y Betancourt, 2002).

Historia

Esta planta fue muy empleada en calidad de tónico nervioso, energizante físico y como reconstituyente frente a los excesos del alcohol y el sexo por los nativos del sur norteamericano, en especial los de México donde le habían asignado el nombre de *hierba de la pastora*. Su denominación científica proviene de William Turner, médico inglés que en el siglo XVI publicó dos importantes obras de la época: *New Herbarium* y *Flora Inglesa*. En 1850 es exportada desde México a los Estados Unidos y a partir de 1874 hacia Europa. Ese mismo año las droguerías de Washington comenzaron a vender botellas de 8 onzas con tintura de *damiana* a dos dólares cada una, como afrodisíaco por excelencia. Entre 1874 y 1946 estuvo inscripta en el *National Formulary* de los Estados Unidos (Martínez, 1996; Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

Aunque sus propiedades afrodisíacas aún no han sido suficientemente argumentadas, se trata de una especie que puede recomendarse como tónico-energizante y digestiva durante cortos períodos de tiempo y bajo supervisión profesional. El uso popular de la *damiana* está relacionado con cuatro actividades fundamentales: antidepresivo, eupéptico, laxante y afrodisíaco. En el último caso se suele asociar a *muira puama* (*Ptychosperma olacoides* ó *Acanthea virilis*), *ginseng* (*Panax ginseng*), *yohimbo* (*Pausinystalia yohimbe*), *palmito salvaje* (*Serenoa repens*), etc. Por ejemplo en Guadalajara (México), se vende una bebida conocida como “*licor a la crema de damiana*” muy promocionada como afrodisíaco, aunque sólo contiene mínimas cantidades de la planta, confiriéndole simplemente su aroma especial (Leung y Foster, 1996).

En cuanto a la actividad antidepresiva, se recomienda combinar la *damiana* con otros estimulantes naturales del sistema nervioso central tales como la *avena* o *nuez cola*. Hay quienes fuman hojas de *damiana* experimentando a los 60-90 minutos, sensaciones similares a la *marihuana*. En México y Guatemala emplean la decocción, infusión o maceración de las hojas para tratar afecciones gastrointestinales, respiratorias y génito-urinarias. También se emplea como ansiolítica, en especial combinada al *lúpulo*, y como sustituto del té. En la península de Yucatán usan las flores y hojas, en decocción, para tratar asma y bronquitis; mientras que en Bahamas sólo utilizan las hojas para tratar enuresis. En Colombia emplean las hojas y tallos de *T. ulmifolia* (una

variedad emparentada) como afrodisíacas (Alonso, 2004), mientras que en Brasil, Mors (2000) describe a esta especie como una verdadera panacea, ya que además de un poderoso afrodisíaco, se la considera aromática y astringente, tónica, estimulante, y efectiva en el tratamiento del abuso de alcohol, dispepsias, desórdenes del sistema nervioso, renales y estomacales. También útil como un estimulante del apetito y de la digestión, diurético, laxante, antisíntica, antidiabética, antimalárica y antileucorréica.

Otros usos

La *damiana* es empleada como saborizante en la elaboración de bebidas alcohólicas y no alcohólicas, postres helados, bombones, dulces, gelatinas, etc. El máximo porcentaje permitido de extracto crudo de *damiana* es del 0,125% (Leung y Foster, 1996).

Agrotecnología de cultivo

No se obtuvieron datos.

Constitución química

Aceite esencial (0,5-1%): Es de color verde, sabor picante y olor alcanforado. Compuesto principalmente por α y β-pineno (2%), p-cimeno (2%), timol, 1,8-cineol (11%), sesquiterpenos (α-copaeno, d-cadineno, calameneno, óxido de cariofileno, cariofíleno, etc). El componente d-cadineno se encuentra en mayores concentraciones en ejemplares silvestres que en cultivados (Alcaraz Meléndez *et al.*, 2004; Leung y Foster, 1996; Vanaclocha y Cañigueral, 2004). En ejemplares de Colombia se menciona la presencia mayoritaria de drima-7,9(11)-dieno (22.9%) y viridifloreno (6,6%) (Bueno *et al.*, 2011).

Otros: arbutina (0,7-1%), principio amargo (6-7 %) denominado *damianina*, taninos (3-4%), β-sitosterol, tetrafilina B (glucósido cianogenético), clorofila (8%), resinas (6,5%), goma (13,5%), almidón (6 %), proteínas (15%), alcaloides (7%), triacantano, flavonas: gonzalitosina I y 5-HO-7,3',4'-trimetoxi-flavona, apigenina 7-glucósido, Z-echinacina, acacetina, pinocembrina, etc. (Domínguez e Hinojosa, 1976; Domínguez, 1996; Piacente *et al.*, 2002; Kumar *et al.*, 2006). Otros compuestos flavonoides hallados revelan la presencia de luteolina-8-C-E de ácido propenoico, luteolina-8-C-beta-[6-desoxi-2-O-(alfa-l-rhamnopyranosil)-xilo-hexopiranosa-3-ulósido], apigenina-7-O-(6'-O-p-Z-cumaril-beta-d-glucopiranósido), apigenina-7-O-(4''-O-p-Z-cumaril-glucósido), singetina-3-O-[beta-d-glucopiranosil-(1-->6)-beta-d-glucopiranósido], y laricitina 3-O-[beta-d-glucopiranosil-(1-->6)-beta-d-glucopiranósido] (Zhao *et al.*, 2007).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *damiana* cuenta con algunas propiedades digestivas y tónicas del SNC. Aún falta una mayor cantidad de estudios para confirmar la actividad afrodisíaca de la cual goza en el campo popular. Por el momento se han realizado estudios *in vitro* o en animales, los cuales se dividirán por acciones para una mejor comprensión.

Sistema urinario: La acción conjunta entre el *aceite esencial* y la *gonzalitosina* le confiere a las hojas actividad diurética, mientras que la *arbutina* (principio activo encontrado también en la *gayuba* o *uva ursi*) genera una actividad antiséptica urinaria. Cabe consignar que la concentración de *arbutina* es sustancialmente menor que la presente en *uva ursi* (0,7% contra 5-18%). La presencia de *β-sitosterol* podría justificar su inclusión en fórmulas combinadas con *Pygeum africanum* o *Serenoa repens*, a efectos de mejorar la función sexual originada en trastornos prostáticos (Alonso, 2004).

Actividad antimicrobiana: En una mezcla herbal donde la *damiana* era el componente mayoritario, se observó actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Dicha mezcla también mejoró, en humanos, los síntomas relacionados con vejiga irritable asociada con desórdenes funcionales, neurohormonales y bacterianos (Westendorf, 1982). Una variedad muy emparentada (*T. ulmifolia*) demostró actividad larvicia frente a insectos tales como *Anopheles stephensi*, *Culex quinquefasciatus* y *Aedes aegypti* (Kalyansundaram y Das, 1985). En tanto, el extracto etanólico de raíz, tallo y hojas resultó inactivo frente a *Neurospora crassa* y *Candida albicans* (Nascimento *et al.*, 1990).

En cuanto a actividad antifúngica se observó inhibición del crecimiento de *Saccharomyces cerevisiae* a partir del extracto acuoso liofilizado de partes aéreas (Lima *et al.*, 2007a). El mismo extracto inhibió también el crecimiento de *Lactobacillus fermentum* (Lima *et al.*, 2007b). Por último, el aceite esencial demostró ser activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, aunque el efecto inhibitorio resultó de menor cuantía que el evidenciado por *Salvia aratocensis* (Bueno *et al.*, 2011).

Esfera sexual: En lo concerniente a la eventual actividad afrodisíaca, no se encontraron sustancias o principios de tipo hormonal. En un principio se pensó que el efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y la acción ligeramente irritante del aceite esencial sobre el tracto urinario (dando

mayor sensibilidad a la eyaculación), podrían ser responsables de las propiedades afrodisíacas conferidas por el uso popular (Lowry, 1984). Recientes estudios efectuados sobre componentes del aceite esencial han informado que el *δ-cadineno* sería un inductor de testosterona, en tanto el *1,8-cineol* se comportaría como un inductor de la testosterona-hidroxilasa (Duke, 2004).

Asimismo, en un estudio efectuado en ratas macho con distintos grados de actividad sexual, se observó que la administración de 1 ml/k de extracto fluido de *damiana* por vía oral incrementó la actividad copuladora del grupo de ratas con actividad sexual disminuida. En las mismas, también se constató un aumento en la rapidez de eyaculación sin afección de la actividad motora. Se observaron resultados similares en el mismo grupo de ratas cuando se les administró un extracto fluido compuesto por 0,5 ml/k de *T. diffusa* y 0,5 ml/k de *Pfaffia paniculata*. En tanto las ratas con actividad sexual normal no mostraron cambios con el extracto. Los autores especularon que la mejora en la actividad sexual se realizaría a través de la estimulación de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas (Arletti *et al.*, 1999).

De modo similar, el suministro de un extracto acuoso de *Turnera diffusa* (80 mg/kg) demostró incrementar significativamente el porcentaje de cópulas en roedores, acortando incluso el intervalo para una segunda eyaculación. Este resultado no está asociado a un incremento en la actividad locomotriz ni a modificaciones en la esfera de la ansiedad. El estudio cromatográfico (HPLC-ESI-MS) demostró la presencia de *arbutina*, *caféína* y *flavonoides*, como los componentes mayoritarios (Estrada reyes *et al.*, 2009). En estudios sobre actividad estrogénica realizados con el extracto metanólico de las hojas, se demostró que los compuestos *pinocembrina* y *acacetina* pueden suprimir de modo significativo la actividad de la enzima *aromatasa*. En tanto, *apigenina 7-glucósido*, *Z-echinacina* y *pinocembrina* mostraron actividad estrogénica (Zhao *et al.*, 2008).

Respecto a ensayos clínicos, se llevaron a cabo tres en base a un producto denominado ArginMax® que contiene extractos de *damiana*, *ginseng*, *ginkgo* y *L-arginina* (precursor de óxido nítrico). El preparado se administró a 25 pacientes con disfunción eréctil moderada, hallándose a las cuatro semanas de tratamiento, una mejoría del 88,9%. Dicho ensayo no contó con un grupo placebo (Ito *et al.*, 1998). Un segundo ensayo clínico (sobre 77 mujeres), randomizado, a doble ciego, y esta vez controlado con placebo, demostró mejorías en la performance sexual y en la libido en el 73% del grupo tratado. En ningún caso se observaron efectos indeseados (Ito *et al.*, 2001).

El tercer ensayo clínico con ArginMax®, fue llevado a cabo con 108 mujeres con disfunción sexual diversa, en edades comprendidas entre 22 y 73 años, a las que se dividió en cuatro grupos: placebo, premenopáusicas, perimenopáusicas, y posmenopáusicas. En las pacientes que recibieron el preparado (de las edades) se observaron resultados positivos en la función sexual, de acuerdo con la escala FSF (Función Sexual Femenina). En estudios *in vitro*, el producto ArginMax® no demostró propiedades estrogénicas (Ito *et al.*, 2006).

Sistema digestivo: La *resina* le confiere cualidades laxantes suaves, siendo por ello indicada en el estreñimiento atónico, mientras que la *damianina* se comporta como eupéptico. La *arbutina* presente *Turnera diffusa* demostró poseer efectos antiulcerogénicos en modelos de úlcera experimental en roedores, lo cual estaría determinado por un efecto inhibitorio sobre la peroxidación lipídica, mecanismos antioxidantes e inmunomoduladores. No actuaría por la vía inflamatoria del óxido nítrico (Taha *et al.*, 2012).

Acción sobre el SNC: El *aceite esencial* demostró cualidades expectorantes y, en sinergia con la *damiana* y el *glucósido cianogenético*, actividad psicoestimulante y eutímica. Respecto a este punto es interesante destacar que casi todas las plantas pertenecientes al género *Turnera*, en especial las correspondientes a las regiones tropicales de América y África, son consideradas como tónico-estimulantes del sistema nervioso. Sin embargo, el extracto etanólico de las hojas demostró en animales efectos depresores a nivel del SNC (Jiu, 1966). En ese sentido, se identificó en partes aéreas la presencia de *apigenina*, un flavonoide de reconocida actividad ansiolítica (Kumar *et al.*, 2008). Los mismos autores hallaron que el extracto metanolico (y en especial la fracción butanólica) de las hojas es el que ejerce el mayor efecto ansiolítico, demostrado en ratas en dosis de 25 mg/kg. También observaron los mismos resultados al elaborar la tintura madre de *damiana* (85% en extracto etanólico) con resultados similares al demostrado por diazepam en dosis de 2 mg/kg (Kumar *et al.*, 2005).

Otras acciones de interés: El extracto etanólico de las hojas no presentó actividad antiinflamatoria, hipotensora y antiaterogénica en modelos animales (Jiu, 1966). En roedores, la *apigenina* demostró efectos analgésicos (Kumar *et al.*, 2008). El extracto etanólico de la raíz, tallo y hojas tampoco presentó actividad citotóxica en cultivos de células tumorales KB (Nascimento *et al.*, 1990). Luego de una

administración oral o intraperitoneal de extractos de *damiana* en ratas aloxanizadas (con control con *tolbutamida*) se observó un efecto hipoglucemante de mediana intensidad (Alarcón Aguilar *et al.*, 1998; Pérez *et al.*, 1984). En cambio, la administración intraperitoneal del extracto etanólico en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, no evidenció efectos hipoglucemiantes (Alarcón Aguilar *et al.*, 2002).

Es interesante destacar que una combinación de extractos de hojas de *damiana* junto a hojas de *Ilex paraguariensis* y semillas de *Paullinia cupana* fue ensayada clínicamente en 7 pacientes voluntarios sanos, produciendo luego de 45 días de tratamiento, una reducción significativa de peso, la cual se atribuyó principalmente a una prolongación del vaciado gástrico respecto al placebo, lo cual a su vez contribuye con la sensación de saciedad que se busca en aquellas personas obesas que deseen bajar de peso. Se requerirán nuevos ensayos con grupos de pacientes mayores para extraer conclusiones más confiables (Andersen y Fogh, 2001). Por último se observó actividad antioxidante de partes aéreas de damiana frente al radical DPPH (Garza Juárez *et al.*, 2011).

Toxicología - Efectos adversos

Dosis muy altas de *damiana* pueden provocar efectos purgantes, taquicardia, insomnio e irritabilidad de las mucosas del árbol urinario (Vanaclocha y Cañigueral, 2004). Se menciona un caso de toxicidad tras la administración de 200 g de extracto de *damiana*, en donde se observaron convulsiones de tipo tetaniformes y paroxismos similares a intoxicaciones con *estrícmina*. Probablemente la presencia de glucósidos cianogenéticos tendría ingerencia en dicho cuadro tóxico (Capasso *et al.*, 2000). Debe tenerse en cuenta que estos compuestos también demostraron toxicidad para el aparato respiratorio cuando se administran en altas dosis. La *arbutina* en altas dosis (aproximadamente 1 g) es considerada tóxica, aunque se necesitarían 100 g de planta entera para alcanzar esa cifra, lo cual es poco probable con las dosis y empleos habituales (Alonso, 2004). El extracto acuoso liofilitizado administrado por vía oral a ratas (500 mg/kg, dos veces al día) durante 15 días, demostró en los ovarios de las ratas hembras disminución del número de cuerpos lúteos y aumento del número de folículos atrésicos y glándulas intersticiales, lo que indica una posible interferencia con el sistema reproductor femenino (Hetzl *et al.*, 2007).

Contraindicaciones

Las raíces de *damiana* demostraron actividad uterotónica en algunos ensayos sobre animales, por

lo que no se recomienda el empleo de esta especie durante el embarazo. Asimismo la presencia de glucósidos cianogenéticos desaconseja su empleo durante largos períodos, tanto en la ancianidad como en la niñez y lactancia materna (Farnsworth, 1975). Por otra parte, no se recomienda el empleo de *damiana* en casos de esofagitis por reflujo, úlceras duodenales, enfermedad diverticular y colitis ulcerosa.

Interacciones medicamentosas

La *damiana* puede interferir con la absorción de hierro y otros minerales, como así también interactuar con terapias hipoglucemiantes (en especial con insulina) pudiendo llevar a bruscos descensos de la glucemia (Brinker, 1998). Se recomienda no asociar con drogas o hierbas estimulantes, en especial aquellas que contengan cafeína (Vanaclocha y Cañigueral, 2004).

Status legal

Las hojas de *damiana* se consideran oficiales en algunos países como México o Inglaterra. Figuró en calidad de medicamento tónico y afrodisíaco en el *National Formulary* de USA desde 1874 hasta 1946, siendo posteriormente aprobada por la FDA norteamericana como suplemento dietario por resolución

nº 172.510 (Mc Caleb, 1993). El *Council of Europe* la catalogó en categoría N2, que corresponde a su empleo como saborizante o suplemento dietario con restricciones en cuanto a su dosificación. La hoja y/o la planta entera se encuentra dentro de las hierbas no aprobadas para uso humano por la Comisión "E" de Monografías de Alemania, atento a la falta de fundamento o sustento científico de sus supuestas virtudes terapéuticas (Blumenthal, 1998). En Bolivia se encuentran sus hojas aprobadas para uso medicinal de acuerdo con el Ministerio de Sanidad de ese país (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Se presentan en la bibliografía especializada (Alonso, 2004; Farmacopea Mexicana, 1926; Vanaclocha y Cañigueral, 2004).

Infusión: 2-4 g de hojas por taza, prescribiéndose 2-3 tazas al día

Extracto seco: Relación 5:1; se recomiendan entre 350 y 700 mg/día, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol al 60%, se recomienda a razón de 1-2 ml diarios en dos o tres tomas.

Tintura: Relación 1:5 en etanol 40%, a razón de 25-30 gotas 2 veces al día. En relación 1:10, tomar 50-100 gotas, 1-2 veces al día.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alarcón Aguilar F, Román Ramos R, Flores Sáenz J, Contreras Weber C, Balderas Barajas R. Study of the anti-hyperglycaemic effect of plants used as antidiabetics. *J Ethnopharmacol.* 1998; 61: 101-110.
- Alarcón-Aguilar F, Román-Ramos R, Flores-Sáenz J, Aguirre-Garcia F. Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother Res.* 2002; 16: 383-386.
- Alcaraz-Meléndez L, Delgado-Rodríguez J, Real-Cosío S. Analysis of essential oils from wild and micropropagated plants of *damiana* (*Turnera diffusa*). *Fitoterapia.* 2004; 75(7-8):696-701.
- Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet.* 2001; 14: 243-250.
- Aranha J, Hetz A, Gracioso H, Camargo I, Gracioso J. Avaliação do consumo regular da dieta enriquecida com o extracto aquoso liofilizado de *Turnera diffusa* em relação ao desenvolvimento de úlceras gástricas em camundongos. *J Brasil Fitomed* 2007; 5(3): 194.
- Arletti R, Benelli A, Cavazzutti E, Scarpetta G, Bertolini A. Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfaffia paniculata* extracts on the sexual-behaviour of male rats. *Psychopharmacol. (Berl)* 1999; 143: 15-19.
- Blumenthal M (Ed.). The Complete German Commission E Monographs. Austin: American Botanical Council. 1998.
- Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 2 ed. **Ciudad:** Eclectic Medical Publ, 1998.
- Capasso R, Izzo A, Pinto L, Bifulco T, et al. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia* 2000; 71(S): 58-65.

- Dominguez X, Hinojosa M. Mexican medicinal plants. XVIII. Isolation of 5-HO-7,3',4'-trimethoxy-flavone from *Turnera diffusa*. *Planta Med.* 1976; 30: 68-71.
- Duke J. Phytochemical and ethnobotanical database. 2004. <http://www.ars-grin.gov/duke/>
- Estrada-Reyes R, Ortiz-López P, Gutiérrez-Ortiz J, Martínez-Mota L. *Turnera diffusa* Wild (Turneraceae) recovers sexual behavior in sexually exhausted males. *J Ethnopharmacol* 2009; 123(3):423-9.
- Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM. Secretaría de Salud. México, 2001.
- Farnsworth N. Potential value of plants as sources of new antifertility agents. *I J Pharmac. Sci.* 1975; 64: 535-598.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andrés Bello (Colombia): Cáceres A (Ed.). CYTED, 2000.
- Garza-Juárez A, Salazar-Cavazos M de L, Salazar-Aranda R, Pérez-Meseguer J, de Torres N. Correlation between chromatographic fingerprint and antioxidant activity of *Turnera diffusa* (Damiana). *Planta Med* 2011; 77(9): 958-63.
- Gutiérrez Domínguez M, Betancourt Aguilar Y. Mercado de plantas medicinales en México: situación actual y perspectivas de desarrollo. Informe. 2002. www.geocities.com/redmexicana/index.htm.
- Hetzl A, Aranha J, Bueno R, Gracioso H, et al. Influência da exposição materna ao extrato de *T. diffusa* sobre aspectos reprodutivos. *J Brasil Fitomed* 2007; 5(3): 196.
- Ito T, Kawahara K, Das A, Strudwick W. The effects of ArginMax, a natural dietary supplement for enhancement of male sexual function. *Hawaii Med J* 1998; 57: 741-4.
- Ito T, Trant A, Polan M. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 541-9.
- Ito T, Polan M, Whipple B, Trant A. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement among women differing in menopausal status. *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 369-78.
- Jiu J. A survey of some medical plants of Mexico for selected biological activity. *Lloydia* 1966; 29: 250-259.
- Kalyansundaram M, Das P. Larvicidal and synergistic activity of plant extracts for mosquito control. *Indian J Med Res.* 1985; 82: 19-23.
- Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety activity studies of various extracts of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *J Herb Pharmacother* 2005; 5(4):13-21.
- Kumar S, Taneja R, Sharma A. Pharmacognostic standardization of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *J Med Food* 2006; 9(2): 254-60.
- Kumar S, Madaan R, Sharma A. Pharmacological evaluation of Bioactive Principle of *Turnera aphrodisiaca*. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70(6):740-4.
- Kumar S, Madaan R, Sharma A. Estimation of Apigenin, an Anxiolytic Constituent, in *Turnera aphrodisiaca*. *Indian J Pharm Sci* 2009; 70(6):847-51.
- Leung A, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics. New York: editorial, 1996.
- Lima A, Pacífico M, Gracioso J, Oliva Neto P. Estudo da ação do infuso liofilizado obtido das partes aéreas de *Turnera diffusa* en relação á inibição do crescimento de *Saccharomyces cerevisiae*. *J Brasil Fitomed* 2007a; 5(3): 134.
- Lima A, Nunes V, Gracioso H, Gracioso J, Oliva Neto P. Estudo da ação do infuso liofilizado obtido das partes aéreas de *Turnera diffusa* en relação á inibição do crescimento de *Lactobacillus fermentum*. *J Brasil Fitomed* 2007b; 5(3): 140.
- Lowry T. Damiana. *J Psychoactive Drugs*. 1984; 16: 267-268.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. Distrito Federal (México): Botas, 1996; 119-122.
- Mc Caleb R. Herb Safety Report. Austin: Herb Research Found, 1993.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Publications, 2000. Nascimento S. et al (1990): *Fitoterapia*. 61: 353-356.
- Pérez R et al. A study of the hipoglycemic effect of some Mexican plants. *J Ethnopharmacol.* 1984; 12: 253-262.
- Piacente S, Camargo E, Zampelli A, Gracioso J, et al. Flavonoids and arbutin form *Turnera diffusa*. *Z Naturforsch.* 2002; 57: 983-985.
- Taha M, Salga M, Ali H, Abdulla M, et al. Gastroprotective activities of *Turnera diffusa* Willd. ex Schult. revisited: Role of arbutin. *J Ethnopharmacol* 2012; 141(1): 273-81.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. *Fitoterapia: Vademécum de Prescripción*. Barcelona: Masson, 2004.
- Westendorf J. In-vitro Untersuchungen zum Nachweiss spasmolytischer und kontraktiler Einflusse. *Therapiewoche*. 1982; 32: 6291-6297.
- Zhao J, Pawar R, Ali Z, Khan I. Phytochemical investigation of *Turnera diffusa*. *J Nat Prod* 2007; 70(2): 289-92.
- Zhao J, Dasmahapatra A, Khan I. Anti-aromatase activity of the constituents from damiana (*Turnera diffusa*). *J Ethnopharmacol* 2008; 120(3): 387-93.

Dondiego de noche

Nombre Científico: *Mirabilis jalapa* L.

Familia: Nyctaginaceae.

Sinonimia: *Mirabilis dichotoma* L.; *M. odorata* L.; *Nyctago jalapa* (L.) DC.

Nombres populares:

Español: *Don Diego, dondiego de noche, maravilla, dengue, buenas tardes, buenas noches, bella de noche, linda tarde, falsa jalapa, cuambú, clavilla, jazmín encarnado.*

Portugués: *batata-de-purga, boa noite, bonina, maravilha, jalapa, jalapa-falsa, beijos-de-frade, erva-de-santa-catarina, flor-das-quatro-horas.*

Inglés: *clavilla, common marvel of Perú.*



Resumen

Mirabilis jalapa (Nyctaginaceae) es una planta americana tradicionalmente empleada como purgante y emético. Conocida popularmente como dondiego de noche, en la actualidad ha dejado de emplearse con esos fines, merced a la aparición de sustancias naturales más seguras. El aislamiento de proteínas antivirales en su raíz y semillas ha permitido obtener agentes eficaces en el control de plagas agrícolas. Asimismo, también se determinó que algunos extractos poseen propiedades antimicóticas de potencial uso clínico. Estudios recientes también dan cuenta de una posible actividad anti-inflamatoria y analgésica de los extractos.

Summary

Mirabilis jalapa (Nyctaginaceae) is an American plant traditionally used as a purgative and emetic agent. Popularly known as clavilla, at present these medicinal uses have been left behind, mostly due to the existence of safer natural products. Interesting antiviral proteins to the field of crop protection have been isolated from the roots and seeds, while some extracts have shown antimycotic activity that could be of therapeutic interest in the future. Recent studies also suggest that the extracts could be effective as an anti-inflammatory and analgesic agent.

Descripción botánica

Hierba perenne, de hasta 1 metro de altura, glabra o pubérula; raíz pivotante carnosa, tallos muy ramificados y erguidos; hojas opuestas, ovado-deltoioides o anchamente ovadas, de base redondeada o subcordada, de 2 a 11 cm de largo por 3 a 6 cm de ancho. Involucro calicopideo de color verduzco, de 7-14 cm de longitud, con lóbulos entre lanceolados y ovados, margen ciliado, más largos que el tubo. Perigonio en forma de embudo de color variable: blanco, amarillento, rosado o purpúreo, a veces veleado, de 5 cm de largo por 2-3,5 cm de ancho, con tubo más largo que el limbo. Estambres-5. Las flores abren al atardecer. El fruto es un antocarpo ovado o subgloboso, 5-angulado, de entre 0,6 - 1 cm de largo, cuya superficie es rugosa. La planta florece a fines de verano y en otoño (Cabrera, 1967; Lahitte et al., 1998; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Especie originaria de América tropical, trascorriendo desde México (probable origen) hasta Argentina. En nuestro país es adventicia, predominando en la región central y litoral (Buenos Aires, Córdoba y Corrientes), noroeste (Salta y Tucumán) y Cuyo (Catamarca, San Juan y San Luis). En Brasil se encuentra desde Bahía hasta Paraná (Souza et al., 2004). Planta ruderal, común en terrenos modificados, baldíos, a menudo se la encuentra escapada de cultivos sobre vías de ferrocarril, suelos removidos, jardines, montes frutales, pasturas, etc. (Lahitte et al., 1998; Marzocca, 1997).

Cultivo

La planta se propaga por semillas. Prefiere suelos ricos, preferentemente húmedos (Marzocca, 1997). El perfume y belleza de sus flores hace que se cultive como ornamental.

Adulterantes

No se han notificado adulterantes para esta especie. Por el contrario, *M. jalapa* ha sido denunciada en China como adulterante del *Panax ginseng* C.A. Meyer (Ngan *et al.*, 1999).

Usos etnomedicinales

En Argentina, el polvo de la raíz seca se ingiere como purgante y emético (Alfonso *et al.*, 2000; Arnaud, 1936, Marzocca, 1997). El jugo de las flores se aplica sobre piel para atenuar manchas y pecas. Introducido el jugo en el conducto auditivo, se recomienda en casos de otitis (Lahitte *et al.*, 1998). En Brasil emplean el jugo de las hojas para combatir hongos de la piel. Como antiparasitario recomiendan un jarabe elaborado con una cucharada de postre de la raíz triturada junto a una cucharada sopera de azúcar y una taza de agua caliente. Se administra en ayunas durante tres días consecutivos (Lorenzi y Abreu Matos, 2002). En Perú, se toma el cocimiento de la raíz como diurético y purgante (Soukup, 1986). En la región amazónica, Duke y Vazquez (1994) mencionan el uso de la decocción de las raíces como un diurético, carminativo, catártico, hidragogo, purgante, estomáquico, tónico, resolutivo y vermífugo. También en el tratamiento de abscesos, golpes, diabetes, cólicos, hepatitis, herpes, hipocondría, tumores, urticaria, heridas, etc.

Con respecto a otras regiones del continente, en México se recomienda como anticonceptivo, en enfermedades renales, hepáticas y digestivas. También como antitusivo y como antídoto frente a mordeduras de crótales (Márquez Alonso, 1999). En la isla Guadalupe (Caribe) emplean la hoja machacada directamente sobre contusiones o golpes. En Guatemala y Venezuela utilizan el rizoma para combatir disenterías, sífilis, parásitos, leucorrea y edema, mientras que en la isla Curaçao (Caribe) aplican el jugo de la hoja como colirio en casos de conjuntivitis (Germosén Robineau, 1995). En Zaire emplean el polvo de las semillas para tratar heridas infectadas (Kusamba *et al.*, 1990).

Otros usos

Las hojas hervidas son comestibles (Souza *et al.*, 2004).

Historia

El nombre genérico *Mirabilis* proviene del latín = *maravilla*, aludiendo a la belleza de sus flores, de ahí que se conozca popularmente a la especie con ese nombre. Su uso como purgante y emético en América data de épocas anteriores a la Conquista. En la cultura azteca mexicana se le conoció con el nombre de “*tutsuy-xiu*” (Martínez, 1996). El hecho

de crecer abundantemente en las cercanías de la ciudad mexicana de Jalapa, le valió el nombre de especie con el que se le conoce. La planta fue introducida en Europa a comienzos del siglo XVII, conociéndosele entonces con el nombre de *Convolvulus jalapa* (Arnaud, 1936).

Parte utilizada

Principalmente raíz y en segunda instancia las hojas.

Composición química

Hoja: fitosteroles (*campesterol, β-sitosterol*), aminoácidos (*alanina, glicina, leucina, triptofano, valina*), alcanos (*n-dotriacontano, n-hentriacontano, n-heptacosano, 1-hexacosanol, n-hexacosano, n-nonacosano, n-octacosano, n-pentacosano, n-tetracosano, n-tetratriacontano, n-triacontano, 12-tricosanona, n-tricosano, n-tritriacontano, n-penta-triacontano*), lípidos (*ácido tetracosanoico*), ácidos orgánicos: *ácido cítrico* y *ácido tartárico* (Behari *et al.*, 1976).

Semillas: presentan los siguientes aminoácidos: *ácido aspártico, ácido glutámico, alanina, arginina, cisteína, glicina, histidina, leucina, tirosina, treonina, triptofano y valina* (Behari *et al.*, 1976; Cammue *et al.*, 1992). Otros componentes aislados incluyen la *β-amirina*, glucósido del *β-sitosterol, 3-O-α-L-ramnosil-O-β-D-glucósido de β-amirina* (Saxena *et al.*, 1986), *ácido 8-hidroxiocatadeca-cis-11,14-dienoico* (Ahmad M, 1984) y los péptidos *MAP1* y *MAP2* (Cammue *et al.*, 1992).

Partes aéreas: En los tallos foliáceos se aislaron *saponinas* (Domínguez, 1928). En extractos de partes aéreas se cita la presencia de *ácido ursólico, ácido oleanólico* y el flavonoide *queracetina* (Siddiquis *et al.*, 1990; Woo *et al.*, 1976), además del diterpeno *trans-fitol* y el triterpeno *3-oxo-urs-12-en-28-oato de metilo* (Siddiqui *et al.*, 1994). En las flores se identificó un pigmento afín a la *cartamina* (Marzocca, 1997).

Raíz: *almidón, α-amirina, acetato de α-amirina, β-sitosterol, estigmasterol, D-glucano, zinc* (Márquez Alonso *et al.*, 1999), *trigonelina, jalapina, convulvulina, miraxantinas I-V; proteínas antivirales MAP* (Kataoka *et al.*, 1992) y *MAP-4* (Bolognesi *et al.*, 2002), dos péptidos designados *Mj-AMP1* y *Mj-AMP2* (Cammue *et al.*, 1992), y una resina compuesta por *jalapina* y *convolvulina* (Arnaud, 1936; Alfonso *et al.*, 2000). Más recientemente se identificaron los compuestos *2, 5-dioxoimidazolidin-4-yl-urea, glicerina monoeicosato, boeravinona y β-sitosterol* (Wei *et al.*, 2003).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos en esta especie se han centrado en sus acciones antibacteriana y antiviral. También existen experiencias en el área digestiva, oncológica, analgésica y antiinflamatoria. Para una mejor comprensión, se presentan los estudios realizados en relación a las acciones propuestas.

Actividad antimicrobiana: Se observó actividad antibacteriana y antimicótica para diferentes extractos, tanto *in vivo* como *in vitro*, frente a agentes productores de piodermatitis y dermatomicosis (Juárez, 1985; Kusamba *et al.*, 1991). El extracto bruto etanólico de partes aéreas (70%) preparado por maceración y fraccionado con solventes orgánicos de polaridad creciente (hexano, diclorometano, acetato de etilo y butanol) fue ensayado frente a bacterias y levaduras. Los mejores resultados se obtuvieron para la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* (fracción diclorometano) y para *Saccharomyces cerevisiae* (fracción acetato de etilo) (Walker *et al.*, 2009).

Por su parte, el extracto acuoso de las hojas de *jalapa* no evidenció actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus*. Sí, en cambio, lo demostró el extracto etanólico de hojas de la variedad “flor blanca” de *M. jalapa* (Naveed *et al.*, 2010).

La tintura de *M. jalapa* no inhibió el crecimiento *in vitro* de *Neisseria gonorrhoeae* (Cáceres *et al.*, 1995), mientras que la fracción peptídica de la semilla, rica en cisteína, demostró actividad antifúngica y antibacteriana, en especial sobre gérmenes Gram positivos (Cammue *et al.*, 1992). Con respecto a los extractos acuosos de flor, hoja y raíz, los mismos demostraron actividad antifúngica *in vivo* frente a *Epidermophyton floccosum* y *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulare* en concentración de 1 ml/placa (Cáceres *et al.*, 1991). Tanto el jugo de la hoja como su maceración acuosa también poseen efectos benéficos frente a afecciones dérmicas provocadas por hongos de la piel humana (Carballo, 1994). Un extracto elaborado a partir de la semilla demostró propiedades antimicóticas frente al hongo fitopatógeno *Cercospora beticola* (De Bolle *et al.*, 1993). Algunos péptido extraídos de las semillas mostraron actividad *in vitro* frente a *Botryrys cinerea* y *Alternaria longipes* (De Bolle *et al.*, 1996). Por otra parte, a través del fraccionamiento bioguiado de un extracto obtenido de cultivos orgánicos de *M. jalapa*, se identificaron dos compuestos antifúngicos: una *isoflavaona* y un *dehidrorotenoide*. Frente a *Candida albicans*, ambos compuestos mencionados demostraron efectos inhibitorios con una $IC_{50} = 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ y $48 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente (Yang *et al.*, 2001).

Por último, es interesante destacar que la *querctina*, a través de la metilación de la función 3-hidroxi, ha demostrado una importante actividad antiviral frente a Herpes Virus humano (Duke, 1992).

Actividad sobre control de plagas: Es menester mencionar que la proteína MAP (*Mirabilis Antiviral Protein*) posee actividad antiviral en patógenos de plantas (de allí su nombre), ya que inhibe los mecanismos de transmisión de virus vegetales así como también la síntesis proteica en células procariotas y eucariotas (Kataoka *et al.*, 1991). Las proteínas Mj-AMP1 y Mj-AMP2 también mostraron actividad antifúngica ya que inhibieron el crecimiento en al menos 13 patógenos vegetales y en dos bacterias Gram-positivas. También se observó la presencia de proteínas similares con actividad antifúngica y antimicrobiana en tubérculos de *Mirabilis expansa* (Vivanco *et al.*, 1999). Esta actividad inhibitoria ribosomal del MAP también afectaría la síntesis proteica en *Escherichia coli* (Habuka *et al.*, 1991).

Actividad analgésica y anti-inflamatoria: Se evaluó la actividad anti-inflamatoria del extractos acuoso en edema plantar inducido con *caragenina* y *formalina* en ratas albinas. Se observó una actividad dosis-dependiente en ambos casos. En animales tratados con *caragenina* la disminución en la inflamación fue de 37.5% y 54.0% luego de 4 hs de tratamiento con el extracto en dosis de 200 y 400 mg/kg, respectivamente. En el caso de *formalina*, la inhibición fue de 32.9% y 43.0% luego de 4 hs de tratamiento con dosis de 200 y 400 mg/kg, respectivamente (Sing *et al.*, 2010). También se observaron efectos antinociceptivos en el extracto hidroetanólico de las hojas en ratas con contracciones abdominales inducidas con *ácido acético* ($ID_{50} = 5.5 \text{ mg}/\text{kg}$) (Walker *et al.*, 2008). El efecto del extracto no se vio modificado por pre-tratamiento con *naloxona*. En cambio, la co-administración con *atropina* lo bloqueó, lo cual sugiere que la actividad antinociceptiva podría depender del sistema colinérgico. (Walker *et al.*, 2008). Pos su parte, el extracto acetato de etilo de las hojas (10 mg/kg, vía oral) demostró efectos analgésicos en el modelo de dolor crónico en superficie plantar de ratas inducido por CFA (Complete Freund's Adjuvant) y en el modelo de dolor neuropático inducido por ligadura parcial del nervio ciático (Walker *et al.*, 2012).

Acción sobre el sistema digestivo: Tanto la *convolvulina* como la *jalapina* ejercen un efecto purgante de tipo drástico a nivel intestinal. Dichos principios activos se disuelven o desdoblan en medio alcalino, entre ellos la saliva y las secreciones intestinales, en

especial las de la bilis. Con 50 mg del polvo de la raíz se obtiene un efecto laxante moderado, el cual se convierte en drástico a partir de 1-2 g. La acción purgante puede acompañarse de náuseas, vómitos y cólicos (Arnaud, 1936; Alfonso *et al.*, 2000). El extracto de las flores (1-1000 mug/mL) tendría actividad antiespasmódica, ya que inhibió la contractibilidad del músculo liso intestinal ($IC_{50} = 18+/-0.7$ micorg/mL) y estimuló las contracciones del músculo aórtico ($EC_{50} = 11.60+/-0.26$ micorg/mL) en forma dosis dependiente. Ello gracias a un bloqueo de los receptores ACh y HIS, liberación intracelular de IP(3), cAMP, cGMP y Ca(2+), o por mecanismos de relajación-contracción mediada por las proteína-quinasas (Aoki *et al.*, 2008).

Actividad hipoglucemiante: El principio activo *trigonelina*, hallado en la raíz, demostró poseer propiedades hipoglucemiantes en experiencias realizadas en otras especies que lo contienen: *Trigonella foenum-graecum* (fenogreco) y *Bauhinia forficata* (pezuña de vaca) (Alonso, 2004). Una reciente experiencia efectuada con *trigonelina* aislada de la *jalapa*, en ratas diabéticas bajo inducción de estreptozotocina, demostró que dicho componente reafirma las propiedades hipoglucemiantes halladas en otras especies, paralelo a un descenso en el tenor de colesterol total y triglicéridos en sangre, disminución de los procesos de peroxidación lipídica. Junto a ello se observó una mayor sensibilidad del organismo a la acción de la insulina, más efectos antioxidantes con mayor producción de catalasas, SOD y activación del sistema glutatión (Zhou *et al.*, 2011). Los mismos resultados fueron hallados con el extracto etanólico de la raíz en el mismo modelo experimental (Zhou *et al.*, 2012).

Oncología experimental: Un estudio *in vitro* ha demostrado que el extracto acuoso de la planta entera no posee actividad antimutagénica (Lee y Lin, 1988). Si bien el extracto hidroalcohólico (1:1) de partes aéreas de *M. jalapa*, en concentración de 20 µg/ml, no mostró citotoxicidad frente a cultivos de células CA-9KB (Dhar *et al.*, 1968), se observó que la proteína inactivadora ribosomal MAP posee efectos antiproliferativos en cultivos de células tumorales (Wong *et al.*, 1992).

Otras acciones de interés: El extracto hidroalcohólico (1:1) de las partes aéreas no demostró estímulo contráctil en útero estrogénico aislados de ratas (Dhar *et al.*, 1968). Por el contrario, la proteína inactivadora ribosomal MAP extraída de la raíz posee actividad abortiva, demostrada en ratones gestantes (Wong *et al.*, 1992). Se observó que un extracto etanol:acetona (1:1) de la raíz de *jalapa*, inhibe las

contracciones inducidas con *histamina* en tejidos de tráquea aislados de cobayos (en consonancia con su uso popular antiasmático), a la vez que inhibe la aparición de eosinófilos inducidos por lácteos, y el proceso de edema plantar inducido por almidón en ratones. Todo ello es indicativo de una posible actividad antialérgica (Maxia *et al.*, 2010).

Las fracciones acetato de etilo y butanólico del extracto bruto etanólico de las hojas demostraron actividad antioxidante similar al ácido ascórbico, con una $CI50 = 20,40$ µg/ml y 25,41 µg/ml, respectivamente (Walker *et al.*, 2009). Finalmente, los extractos metanólicos de raíz y partes aéreas de *M. jalapa* demostraron *in vitro* propiedades antioxidantes frente a los radicales ABTS+ (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)) y DPPH (1,1-Difenil-2-picrilhidracilo) (Zachariah *et al.*, 2011).

Toxicología - Efectos adversos

La raíz y la semilla se consideran tóxicas. En dosis de 3-4 g, la resina de la raíz puede originar cuadros de gastroenterocolitis fatales. La acción purgante puede perdurar 2 o 3 días consecutivos (Arnaud, 1936). Dichos cuadros de gastrointestinales también han sido comprobados en niños cubanos y mexicanos que consumieron las semillas (Alfonso *et al.*, 2000). La aplicación en piel del jugo de la hoja o su maceración acuosa, en cambio, sería bien tolerada (Carballo, 1994). La fracción butanólica obtenida del extracto bruto metanólico de hojas, administrada a ratas albinas vía intraperitoneal y en concentración de 1 g/kg, produjo movimientos estereotipados, taquipnea, espasmos musculares, palidez, piloerección, postración y somnolencia (Souza *et al.*, 2004). La DL_{50} del extracto hidroetanólico (1:1) de las partes aéreas, vía i.p. en ratones, alcanzó a 1 g/kg (Carballo, 1994). En estudios de toxicidad frente a *Artemia salina*, se comprobó que la fracción hexánica de las hojas presentan alta toxicidad con una $CL50 = 1,27$ µg/ml. No así la fracción hexánica de los tallos ni la fracción butanólica de las hojas (Walker *et al.*, 2009).

En las semillas se identificó una serie de *péptidos* con actividad similar a la de otros *péptidos* neurotóxicos aislados en venenos de arañas. Este tipo de compuestos, químicamente emparentados a la *ricina* de *Ricinus communis*, poseen una toxicidad mucho menor a la última (aproximadamente 1/30 parte). No obstante, se recomienda no emplear medicinalmente las semillas de *M. jalapa*. (Taylor, 2004).

Contraindicaciones

Se contraíndica el uso de extractos de la raíz y semillas en presencia de colon irritable, Síndrome de Chron,

colitis ulcerosa, diarreas, e inflamaciones intestinales. Tampoco deben ser administrados durante el embarazo, lactancia, o a niños pequeños y ancianos.

Status legal

El aislamiento de la proteína antiviral "MAP" derivó en el patentamiento de la misma en Japón, como agente agroquímico natural (Ikeda *et al.*, 1986).

Formas Galénicas

Infusión: A partir de la raíz. En el abordaje de afeciones virales o candidiasis, la medicina tradicional aconseja media taza, 1-2 veces al día (Taylor, 2004).

Tintura: (4:1): 1-2 ml, 2 veces al día (Taylor, 2004).

Polvo: 0,50-1 gr de la raíz (cápsulas o tabletas), 1-2 veces al día (Taylor, 2004).

Referencias

- Ahmad M. An 8-hydroxyoctadeca-cis-11,14-dienoic acid from *Mirabilis jalapa* seed oil. *Phytochemistry* 1984; 23: 2247-2248.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Aoki K, Cortés A, Ramírez M del C, Gómez-Hernández M, López-Muñoz F. Pharmacological study of antispasmodic activity of *Mirabilis jalapa* Linn flowers. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116: 96-101.
- Arnaud F. Terapéutica Farmacológica y Materia Médica. Barcelona: Salvat, 1936.
- Alfonso H, Tablada Pérez R, Quesada Pastor N, Carballo Velázquez N, *et al.* Plantas tóxicas. La Habana: Ed. Capitán San Luis, 2000.
- Behari M, Andhiwal C, Strebl M. Some chemical constituents of the leaves of *Mirabilis jalapa*. *Collect Czech Chem Commun.* 1976; 41: 295.
- Bolognesi A, Polito L, Lubelli C, Barbieri L, *et al.* Ribosome-inactivating and adenine polynucleotide glycosylase activities in *Mirabilis jalapa* L. tissues. *J Biol Chem.* 2002; 277: 13709-13716.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Parte III. Buenos Aires: INTA, 1967.
- Cáceres A. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimicotic activity of 44 plant extracts. *J Ethnopharmacol.* 1991; 31: 263-276.
- Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cobobón E, *et al.* Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *J Ethnopharmacol.* 1995; 48: 85-88.
- Cammúe B *et al.* Isolation and characterization of a novel class of plant antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* L. seeds. *J Biol Chem.* 1992; 267: 2228-2233.
- Carballo A. Plantas medicinales del Escambray cubano. Apuntes científicos. TRAMIL VII. San Andrés, Antioquia (Colombia): UAG/U. 1994.
- De Bolle M *et al.* Mechanisms of plant defense responses. *Dev Plant Pathol.* 1993; 2: 433-436.
- De Bolle M *et al.* Cloning and characterization of two cDNA clones encoding seed-specific antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* L. *Plant Mol Biol.* 1996; 28: 713-721.
- Dhar M *et al.* Screening of Indian plants for biological activity. Part I. *Indian J Exp Biol.* 1968; 6: 232-247.
- Domínguez J. Contribuciones a la Materia Médica Argentina. Vol 1. Buenos Aires: Casa J. Peuser, 1928; 433.
- Duke J. Handbook of biologically active phytochemicals and their bioactivities. Boca Ratón (FL): CRC Press, 1992.
- Duke J, Vásquez R. Amazonian Ethnobotanical Dictionary. Boca Ratón (FL): CRC Press, 1994.
- Germosén Robineau L. Hacia una Farmacopea Caribeña. TRAMIL. Guadalupe (Rep. Dominicana): Enda/Caribe, 1995.
- Habuka N, Miyano M, Kataoka J, Noma M. *Escherichia coli* ribosome is inactivated by *Mirabilis* antiviral protein which cleaves the N-glycosidic bond at A2660 of 23 S-ribosomal RNA. *J Mol Biol.* 1991; 221: 737-743.
- Ikeda T *et al.* Patente Jpn. Kokai Tokkyo Doho JP № 61 05 790. Jan 11, 1986.
- Juárez A. Estudio de la acción antibacteriana y antimicótica in vitro e in vivo de la planta *Mirabilis jalapa* en piodermatitis y dermatomicosis. Tesis Mag. № 4639. Univ. de San Carlos, Guatemala, 1985.
- Kataoka J. DNA sequence of *Mirabilis* antiviral protein (MAP), a ribosome inactivating protein with and antiviral property from *Mirabilis jalapa* L. and its expression in *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 1991; 266: 8426-8430.
- Kusamba C, Byamana K, Mbuyi W. Antibacterial activity of *Mirabilis jalapa* seed powder. *J Ethnopharmacol.* 1991; 35: 197-199.

- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Haloua P, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lee H, Lin J. Antimutagenic activity of extracts from anticancer drugs in chinese medicine. Mutat Res. 1988; 204: 229-234.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.
- Márquez Alonso C, Lara Ochoa F, Esquivel Rodríguez B, Mata Essayag R. Plantas medicinales de México. II Parte. Univ. Nacional Autónoma de México, 1999.
- Martínez M. *Las Plantas Medicinales de México*. 7 reimp. Distrito Federal (México): Botas, 1996.
- Marzocca A. Vademécum de Malezas Argentinas. Exóticas e Indígenas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Maxia A, Sanna C, Salve B, Kasture A, Kasture S. Inhibition of histamine mediated responses by *Mirabilis jalapa*: confirming traditional claims made about antiallergic and antiasthmatic activity. Nat Prod Res. 2010; 24: 1681-6.
- Naveed U, Habib A, Afzal Haq A, Qadar Khan A, Rabia A. Antibacterial activities of genetic variants of *Mirabilis jalapa*. Pharmacogn J 2010; 2(7):181-7.
- Ngan F, Shaw P, But P, Wang J. Molecular authentication of Panax species. Phytochemistry. 1999; 50: 787-791.
- Saxena V et al. Natl Acad Sci Lett (India) 1986; 9: 135-137.
- Siddiqui S et al. Constituents of *Mirabilis jalapa* L. Fitoterapia. 1990; 61: 471.
- Singh M, Kumar V, Singh I, Gauttam V, Kalia A. Anti-inflammatory activity of aqueous extract of *Mirabilis jalapa* Linn. leaves. Pharmacognosy Res. 2010; 2: 364-7.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Souza I, Rodríguez P, Brondani D, Leite A, Silva A. Avalidação toxicológica da *Mirabilis jalapa*. Abstract FT-24. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Angra dos Reis, RJ. 20-23 maio 2004.
- Zachariah S, Aleykutty N, Viswanad V, Jacob S, Prabhakar V. In-vitro Antioxidant Potential of Methanolic Extracts of *Mirabilis jalapa* Linn. Free Rad Antiox 2011; 1 (4): 82-6.
- Taylor L. The Healing Power of Rainforest Herbs. 2004. Garden City Park, New York. Square One Publisher Inc.
- Vivanco J, Savary B, Flores H. Characterization of two novel type I ribosome-inactivating proteins from the storage roots of the andean crop *Mirabilis expansa*. Plant Physiology 1999; 119: 1447-1456.
- Walker C, Trevisan G, Rossato M, Franciscato C, et al. Antinociceptive activity of *Mirabilis jalapa* in mice. J Ethnopharmacol. 2008; 120: 169-75.
- Walker C, Zanotto C, Cerón C, Pozzatti P, et al. Atividade farmacológica e teor de queracetina de *Mirabilis jalapa*. Lat Am J Pharm 2009; 28 (2): 241-6.
- Walker C, Trevisan G, Rossato M, Silva C, Pinheiro F, Franciscato C, Tatsch E, Moretto M, et al. Antinociceptive effect of *Mirabilis jalapa* on acute and chronic pain models in mice. J Ethnopharmacol. 2013; 149(3):685-93.
- Wei Y, Yang X, Hao X. Studies on chemical constituents from the root of *Mirabilis jalapa*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2003; 28: 1151-1152.
- Wong R et al. Ribosome-inactivating protein (MAP) from *Mirabilis jalapa* with abortifient activity in pregnancy rats. Biochem Int. 1992; 28: 585-586.
- Woo W et al. Phytochemical screening of korean medicinal plants. I. Yakhak Hoe Chi. 1976; 21: 138-144.
- Yang S, Ubillas R, McAlpine J, Stafford A, et al. Three new phenolic compounds from a manipulated plant cell culture, *Mirabilis jalapa*. J Nat Prod. 2001; 64: 313-317.
- Zhou J, Zhou S, Zeng S. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on β cell and pancreatic oxidative parameters. Fundam Clin Pharmacol. Dec 16 2011. doi: 10.1111.
- Zhou JY, Zhou SW, Zeng SY, Zhou JY, et al. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Ethanolic Extract of *Mirabilis jalapa* L. Root on Normal and Diabetic Mice. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 257374.

Duraznillo

Nombre Científico: *Colliguaya integrerrima* Gill. et Hook. ex Hook.

Familia: Euphorbiaceae.

Nombres populares:

Español: *duraznillo, colaguaya* (Argentina) *coliguay, colliguaya* (Chile)



Resumen

Colliguaya integrerrima (Euforbiáceas), también conocida por el nombre popular de duraznillo, es un arbusto leñoso que crece en la región patagónica de Argentina y Chile. El látex obtenido de la planta entera y aplicado en forma externa es utilizado para combatir callos, verrugas, y dolor de muelas. Sin embargo, a la fecha no se han convalidado los usos medicinales de esta planta, y sólo existen algunos estudios farmacológicos preliminares con el objeto de detectar actividad antimicrobiana, citotóxica y antioxidante *in vitro*.

Summary

Colliguaya integrerrima (Euphorbiaceae), also known by the common name of duraznillo, is a woody shrub that grows in the Patagonia region in Argentina and Chile. The latex obtained from the whole plant and used externally is considered effective in the treatment of warts, callus, and toothache. To date, however, no pharmacological studies have focused on the validation of these actions. Some preliminary efforts have tried to determine antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activity in this plant.

Descripción botánica

Arbusto leñoso siempreverde, de 1 a 2 m de alto, densamente ramoso, glabro y oloroso. Ramas de color pardo-rojizas. Hojas sésiles de 2 a 8 cm de largo, duras, lineal-oblongas, con bordes enteros y nervadura central prominente de tonalidad blanquecina. Flores masculinas en espigas cilíndricas rojizas, densas, con las masculinas en la parte superior y femeninas en su base. La floración ocurre entre septiembre a noviembre. Fruto capsular, pardo, tricoco, de 1 cm de diámetro (Milano y Ragonese, 1984).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Euphorbiaceae comprende más de 300 géneros y 5.000 especies distribuidas en América y África tropical. *C. integrerrima* es una especie austral, originaria de la Patagonia chilena y argentina. Constituye parte de la formación vegetal que predomina en las estepas arbustiva altas o matorrales

más conspicuos, con especies adaptadas a la sequía y a los vientos, característica de la provincia fitogeográfica o dominio patagónico, aunque también se la encuentra hacia el norte, hasta la provincia de La Rioja o San Juan. En Chile se encuentra en la cordillera andina, desde Santiago a Magallanes. En Argentina es muy abundante en Comodoro Rivadavia y el golfo de San Jorge. Se la ubica en suelos pobres, arenosos o rocosos, a veces con conchillas (Tell *et al.*, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Por ser una especie de reducido valor económico, no se ha desarrollado el cultivo de esta especie. La reproducción es por semillas o división de rizomas. En el área del Golfo de San Jorge, Provincia de Chubut, y con el objeto de recomponer la cobertura vegetal ante derrames de petróleo, se llevaron a cabo experiencias con *C. integrerrima* para recuperación del hidrocarburo mediante biodegradación *in situ*,

acondicionamiento del terreno y plantaciones con especies arbustivas y arbóreas.

Parte utilizada

La savia o látex obtenidos de la planta entera.

Historia

El nombre *Colliguaja* es un término que deriva del idioma mapuche *collihuai* (*colli* = rojizo, *huai*= arbusto), debido a la tonalidad de sus ramas rojizas. La similitud del fruto con pequeños duraznos le ha valido el nombre popular de duraznillo. Lemus (1878) hacía referencia a una supuesta acción útil en casos de parálisis facial. Algunas crónicas mencionan que los guerreros araucanos solían envenenar sus lanzas con el jugo lechoso de las distintas especies de duraznillos (Roig, 2001).

Usos etnomedicinales

Esta planta proporciona un látex al cual se le atribuyen propiedades para combatir callos, verrugas, etc. Tendría también actividad analgésica, en especial para combatir el dolor de muelas. Su uso interno sería peligroso pues esta planta se cita como tóxica para el ganado (Ratera y Ratera, 1980; Bittner *et al.*, 2001).

Otros usos

C. integerrima produce semillas con un alto contenido de aceite de potencial valor económico. Por ello, Ravetta *et al.* (1991) llevaron a cabo un estudio con el objeto de determinar producción y contenido de aceite de diferentes poblaciones en la Patagonia. Un análisis proximal de las semillas indica una composición de 35% de aceite, con un contenido de proteínas del 51%, y una valoración en lisina igual a $3.17 \text{ g}/16 \text{ g N}_2$. Por otra parte, se ha señalado el empleo de esta especie para la fabricación de artesanías, materiales para la construcción y como cerco vivo (Gratti, 1998).

Constitución química

Partes aéreas: Las fracciones éter etílico, acetato de etilo y la fracción acuosa del extracto hidroalcohólico resultó rico en flavonoides. El extracto acuoso demostró poseer carbohidratos y el extracto obtenido con acetona 70% riqueza en taninos (Pinto Vitorino *et al.*, 2007). En el extracto metanólico total de partes aéreas se identificaron taninos condensados, flavonoides (*pelargonidina*, *kaempferol* y *delfinidina*), ácidos hidroxicinámico, con predominio de *ácido sinápico* (Pinto Vitorino *et al.*, 2004a). También se ha señalado la presencia de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, galactosa (inflorescencias) y esteroides (Pinto Vitorino *et al.*, 2004a).

Semillas: glucosa, galactosa y triterpenos, proteínas y lípidos (Pinto Vitorino *et al.*, 2004a).

En la planta entera se menciona la presencia de *luteol*, *ácido ursólico*, *ácido oleanólico*, *β-sitosterol*, y azúcares (Bittner *et al.*, 2001).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son muy escasos los estudios realizados en esta especie, destacando la actividad antimicrobiana y antioxidante principalmente.

Actividad antimicrobiana: El extracto etilacético de las partes aéreas demostró actividad inhibitoria moderada *in vitro* frente a *Sarcina lutea* y *Staphylococcus aureus*, siendo negativa la actividad frente a *Escherichia coli*. La especie emparentada *C. odorifera* demostró en cambio, propiedades inhibitorias frente a los tres gérmenes (Bittner *et al.*, 2001). También se observó actividad frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Streptococcus faecalis* (Bakhuni *et al.*, 1974). Un extracto alcohólico de *C. integerrima* demostró una importante actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Pseudomonas aeruginosa*, con una CIM = 0,25 mg/ml (Uhrich *et al.*, 2007). El extracto metanol:agua de las partes aéreas demostró acción inhibitoria *in vitro* frente a *Pseudomonas stutzeri* y *Staphylococcus aureus* (Mazzuca *et al.*, 2001). Un estudio posterior realizado con la fracción etilacética del extracto metanólico total de las partes aéreas, resultó efectivo *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, con una CIM: 0,25; 0,50 y 0,25 mg/ml, respectivamente (Pinto Vitorino *et al.*, 2004b).

Otras acciones de interés: El extracto etilacético de las partes aéreas demostró actividad inhibitoria *in vitro* sobre cultivos de células de cáncer nasofaríngeo humano KB. Comparativamente, el mismo extracto de la especie emparentada *C. odorifera* demostró actividad inhibitoria del crecimiento de células de leucemia linfocítica de ratón (Bakhuni *et al.*, 1976). El látex obtenido por incisión de la corteza de *C. integerrima* no demostró propiedades proteolíticas (Sequeiros *et al.*, 2003). Las fracciones de mayor polaridad presentes en el extracto metanólico de partes aéreas presentaron actividad antioxidante *in vitro* (Pinto Vitorino *et al.*, 2004b; Pinto Vitorino *et al.*, 2007).

Toxicología - Efectos adversos

No se observaron signos de toxicidad en ratones alimentados a base de las semillas (Ravetta *et al.*, 1991). En cambio se ha mencionado desde antiguo

la toxicidad de la planta para el ganado (Ragonesse y Milano, 1984). El test de citotoxicidad de *Artemia salina* arrojó una ED₅₀ < 220 para los extractos éter-petrólico, clorofórmico, éter-etílico y la fracción acuosa remanente (Pinto Vitorino *et al.*, 2001). Dadas las características del látex de esta especie, se deberá tener cuidado durante su aplicación en aquellas personas que presenten pieles sensibles o que hayan demostrado antecedentes alérgicos a otros látex.

Contraindicaciones

No existe seguridad respecto a la toma de extractos o infusiones de esta especie durante el embarazo, lactancia y niñez. No aplicar el látex sobre heridas abiertas, conducto auditivo y ojos.

Formas galénicas

Látex: Pincelar la zona a tratar (verrugas, callosidades), 1-2 veces al día, durante 3 días.

Referencias

- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, *et al.* Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. Lloydia 1974; 37.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, *et al.* Screening of Chilean Plants for anticancer activity I. Lloydia 1976; 39.
- Bittner M, Alarcón J, Aqueveque P *et al.* Estudio químico de especies de la familia Euforbiaceae en Chile. Bol Soc Chil Quím. 2001; 46: 419-431.
- Gratti A El aporte de la etnobotánica al estudio de la farmacobotánica: La región patagónica. En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998; 167-183.
- Lemos A. Catálogo de Plantas Medicinales de Mendoza. Rev Med Quir. 1878; 15: 8-21.
- Mazzuca M, Russo N, Álvarez A, Passoti V, Balzaretti V. Actividad biológica en plantas patagónicas. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2004. Abstract P-66.
- Pinto Vitorino G, Toledo I, Flores M, Cabrera J. Avances en los estudios de la composición química y la actividad biológica de *Colliguaya integrerrima* (Euphorbiaceae). VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-69.
- Pinto Vitorino G, Alcalde D, Arratia C, Merlo R, *et al.* Caracterización química y bioactividad de extractos polares de *Colliguaja integrerrima* (H.) (Euphorbiaceae). Abstract P-57. VIIIº Simposio Argentino y XIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004.
- Pinto Vitorino G, Toledo I, Flores M, Cabrera J. Análisis fitoquímico de *Colliguaya integrerrima*, una planta de la Patagonia. Acta Farm Bonaerense 2004b; 23: 459-465.
- Pinto Vitorino G, Alcalde D, Arratia C, Merlo R, *et al.* Avances en la investigación química y actividad biológica de *Colliguaya integrerrima*. O-223. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Ragonesse A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur. 1980.
- Ravetta D, Soriano A, Cattaneo P. *Colliguaya integrerrima* as a possible new crop. Economic Botany 1991; 45: 288-290.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo. EDIUNC, 2001.
- Sequeiros C, López L, Caffini N, Natalucci C. Proteolytic activity in some Patagonian plants from Argentina. Fitoterapia. 2003; 74: 570-577.
- Tell G, Izaguirre I, Quintana R. Flora y Fauna patagónicas. Bariloche (Argentina): Caleuche, 1997.
- Ugarte E, Méndez, E. Estudio químico comparativo de los compuestos presentes en *Adenopeltis colliguaya*, *Co-lliguaya dombeyana* y *Colliguaya odorifera*. Tesis de Licenciatura en Biología, Universidad de Concepción, 1970
- Uhrich A, Winkler V, Pinto Vitorino G, Alcalde D *et al.* Rescatando la etnofarmacognosia de especies vegetales del distrito del golfo San Jorge (Patagonia Argentina). O-103. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.

Escoba dura

Nombre Científico: *Sida rhombifolia* (L.) Krause.

Familia: Malvaceae.

Sinonimia: *Napaea rhombifolia* (L.) Moench, *Sida adusta* Marais, *S. compressa* Wall, *S. hondensis* Kunth, *S. pringlei* Gand., *S. rhomboidea* Roxb. ex Fleming, *S. ruderata* Macfad., *S. unicornis* Marais.

Nombres populares:

Español: *escoba dura*, *escoba amarilla*, *afata*, *cáñamo criollo*, *falso malvavisco*, *pichana*, *escoba babosa*, *mata alfalfa*, *flor de pasto*, *ancojacha* (Sudamérica), *malva*, *malva marruca*, *escoba lisa* y *escobilla* (Honduras), *escobillo*, *escobilla* (Guatemala, México), *malva-té* (Islas Canarias).

Portugués: *vassoura*, *ganchuma*, *relógio* (Amazonas, Bahía), *malva-preta* (Pará), *vassourinha* (San Pablo y Rio de Janeiro), *guaxima*, *malva*, *vassoura-do-campo* (Minas Gerais), *guanxuma* (Rio Grande do Sul). Otras denominaciones: *mata-pasto*, *althea bastarda*.

Inglés: *broomjute sida*.

Guaraní: *tipichá jatá*, *tapichá guazú*.

Quechua: *ancocacha*, *ancusacha*, *sacha mancuá*.

Otros: *balier savanne* (Isla Dominica), *balé* (Haití).



Resumen

Sida rhombifolia (Malvaceae), también conocida por el nombre común de *escoba dura*, es una planta extensamente utilizada en países tropicales y subtropicales, debido a la gran cantidad de propiedades que se le atribuyen. Sin embargo son escasos los estudios científicos llevados a cabo hasta el presente. El alto tenor en mucílagos presentes en las hojas podría justificar su empleo como emoliente y antiinflamatorio de uso externo. Por otra parte, varios estudios indican que posee actividad leve a moderada frente a un amplio rango de microorganismos. La presencia de efedrina podría justificar su empleo como psicoestimulante y antiasmático, mientras que en el campo de la oncología experimental se observó actividad citotóxica de los extractos frente a una amplia gama de líneas de células tumorales humanas.

Summary

Sida rhombifolia (Malvaceae), also known by the popular name of *broomjute sida*, is a medicinal plant widely used for different purposes throughout tropical and subtropical regions of the World. In spite of its importance, there is very little pharmacological information on this species. The mucilaginous leaves could justify its use as an emollient and antiinflammatory agent. On the other hand, several studies have shown that the extracts possess moderate antimicrobial activity towards a wide range of microorganisms. The presence of ephedrine could explain its use as a psychoactive and anti-asthmatic, while in the field of experimental oncology it is important to point out that the extracts have shown cytotoxicity towards several human cancer cell lines.

Descripción botánica

Se trata de un subarbusto perenne, de 40-90 cm de altura; raíz leñosa pivotante y tallo erecto con pelos estrellados; hojas alternas, simples, rómbico-lanceoladas, de 2-7 cm de largo por 0,5 a 2 cm de ancho, agudas en el ápice; borde dentado en la mitad superior y subredondeadas en la base, color verde oscuras; flores solitarias, axilares, pedúnculos de 2-4 cm de largo, con pétalos amarillos de 1-1,2 cm de longitud. El fruto es

un esquizocarpo aristado, de alrededor de 3 mm de largo. conformado por 10-12 mericarpos de caras reticuladas. La floración ocurre en primavera-verano (Marzocca, 1997; Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

Es una planta que crece en climas tropicales y subtropicales, con características invasoras, extendiéndose desde Centroamérica hacia el sur del continente (Bra-

sil, Bolivia, Paraguay, Uruguay hasta Argentina). También crece en áreas tropicales del continente asiático. La especie es abundante en la región mesopotámica de Argentina, el litoral argentino, el noroeste (Yungas) y la región del Río de la Plata (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

La planta se propaga por semillas o estacas. Prefiere suelos fértiles, arenosos, soleados y ácidos (Marzocca, 1997). No se obtuvieron datos ampliatorios sobre su cultivo.

Adulterantes

En Centroamérica suele emplearse como sustituto la especie *Sida acuta* Burn, debido a su semejanza morfológica y por crecer en el mismo hábitat (Germosén Robineau, 1997). En Brasil también se emplean otras especies del género con idénticas finalidades: *S. carpinifolia* (L. f.) K. Schum, *S. rhombifolia* var. *canaiensis* (Willd.) K. Schum ó *Sidastrum microcarpum* (A. St. Hil.) Fryxell (Di Stasi e Hiruma Lima, 2002; Lorenzi e Abreu Matos, 2002).

Historia

El nombre genérico *Sida* es una antigua denominación empleada por Teofrasto para designar plantas malváceas originarias de la India, en tanto *rhombifolia* alude a la forma lanceolada-romboidal de sus hojas (Lahitte et al., 1998). Esta planta fue muy empleada por distintas etnias de todo el continente americano. Hieronymus (1882) hizo mención al empleo de las hojas como emoliente, y las semillas como aperitivo y diurético. El nombre en portugués “reloj” (reloj) hace referencia a la puntualidad con la que la planta abre y cierra sus flores diariamente (Di Stasi e Hiruma Lima, 2002).

Usos etnomedicinales

En Argentina se emplea la planta entera en decoción como refrescante, emoliente y para atenuar dolores menstruales. La maceración de la misma tiene reputación de antialopéctica y anticaspa. La infusión de la raíz se indica como hepática y la misma raíz, en cocimiento, como purgante, expectorante y antifebril. La infusión de las hojas también es purgante, mientras que aplicada como cataplasma, atenúa el dolor de picadura de insectos (Lahitte et al., 1998). La infusión de tallos y hojas se recomienda como antirreumática. Las semillas serían aperitivas y diuréticas. Los indios Tobas empleaban su infusión como refrescante. Los indígenas Vilelas del Chaco la empleaban como antimigráñosa, aplicando las hojas enrolladas sobre la oreja (Martínez Crovetto, 1965). En Catamarca se utiliza la infusión de la raíz como antiespasmódica y la decocción de hojas en

casos de jaquecas. Aplicadas las hojas junto a saliva sobre granos, generarían un efecto emoliente o reblandeciente (Villafuerte, 1984).

Su uso también se extiende por otras partes de América del Sur. Por ejemplo, en el Paraguay, la decocción de la planta entera es empleada para el control de la fertilidad (Arena et al., 1977). En Brasil le atribuyen propiedades emolientes, tónicas, estomáquicas, febrífugas y antihemorroidales. Los mucílagos de las hojas producirían alivio sintomatológico frente a picaduras de insectos en tanto aplicadas sobre el cabello lo fortalecería. En el Amazonas las hojas son empleadas en infusión como anticatarrales mientras que en Minas Gerais se emplean como báquicas y antihemorroidales, por vía externa. El té de la planta entera se utiliza en Río Grande do Sul como regulador menstrual, eliminador de piedras en vías urinarias y como fortificante (Lorenzi y Abreu Matos, 2002). En Bolivia le atribuyen a la infusión de la planta entera propiedades tónicas, y en forma de baños, antipiréticas (Oblitas Poblete, 1969). En Venezuela se emplean cataplasmas con las hojas en casos de irritación de piel, y las semillas como diurético (Morton, 1981). En Ecuador recomiendan la infusión de la raíz como antidiarreica (Naranjo y Coba, 2003).

Con respecto al uso de esta especie en Centroamérica, cabe destacar que en Costa Rica emplean la raíz como antidiarreica y antiulcerosa (Ocampo Sánchez, 1990). Los indígenas Garífunas (costa Atlántica de Honduras), emplean las hojas en decocción por vía oral como antidiarreicas. En casos de nefritis e infecciones del árbol urinario utilizan las hojas en decocción, junto a estambres de maíz (*Zea mays*). La infusión de hojas en forma de baño, como antifebril; y aplicadas sobre la cabeza, como anticefalálgicas. Otro uso que le dan a las hojas es el estimulante. Para ello las muelen y fuman como cigarros. En Guatemala recomiendan las hojas en decocción oral en casos de uretritis. En Haití maceran las hojas y la aplican como colirio en casos de conjuntivitis (Germosén Robineau, 1997).

En México, por su parte, utilizan el cocimiento de las ramas como analgésico y el cocimiento de las flores como antiulceroso gástrico y antidiarreico (Márquez Alonso, 1999). El uso medicinal de *S. rhombifolia* no sólo es común en nuestro continente, sino que además se extiende por otras regiones del mundo. Por ejemplo, en Islas Canarias emplean la parte aérea en infusión como digestivo y antidiarreico (Concepción, 1997). En Islas Seychelles emplean las hojas en forma de compresas calmantes en casos de picaduras de insectos y dolores reumáticos. En India emplean la infusión de la raíz como antirreumático (Boorhem, 1999). En Samoa tiene indicación de uso como abortiva (Andersson Dunstan, 1997). Otras especies de este

género (*S. acuta* y *S. rhombifolia*) son a menudo empleadas (como fumatorio) como sustituto del cáñamo indio para obtener efectos alucinatorios o psicodislépticos, tomando en cuenta su tenor en efedrina (Spegazzini y Nájera, 1986; Díaz, 1996).

Composición química

Partes aéreas: efedrina (en menor proporción que la raíz), saponinas (hojas), ácidos grasos (hojas), mucílagos (hojas), compuestos esteroidales: 22-dihidrocampesterol, colesterol, 24-metilen-colesterol, β -sitosterol, espinasterol, sitosterol-3-O- β -D-glucopiranósido, estigmasterol-3-O- β -D-glucopiranósido 22-dihidro-espinasterol y estigmasterol; hidrocarburos y alcanos (Bhatt 1983; Morton, 1981; Nakanishi et al., 1965, Chaves et al., 2013). De la variedad *S. rhombifolia* var. *romboidea* se aislaron: alcanos, hidroxisteroides y alcoholes (Goyal y Ranni, 1988).

Raíz: efedrina (Willaman y Li, 1970).

Planta entera: colina, betaína, alcaloides (criptoleicina, pseudo-efedrina, hipaforina, hipofarina-metilésiter, β -fenetilamina, quinazolinas, vasicina, (-)-vasicina, vasicinol. Estos alcaloides predominan en los tallos (Gunatilaka et al., 1980; Prakash et al., 1981). Recientemente fueron identificados los siguientes metabolitos secundarios: faeofitina A, 17'-etoxifeoforbide A, 13²-hidroxiaefofitina B, 17³-etoxifeoforbide B, 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona, criptolepinona y una sal de criptolepina (Chaves et al., 2013).

Semillas: ácidos grasos incluyendo los ácidos malálico y estercúlico (Ahmad et al., 1976; Márquez Alonso, 1999).

Análisis proximal de 100 g de hoja fresca (Duke y Atchley, 1986): calorías 63; agua 80,2 g; proteína 7,4 g; carbohidratos 9,4g ; fibra 3,3 g; cenizas 1,6 g; calcio 466 mg; fósforo 58 mg; hierro 5 mg; caroteno 6050 g; tiamina 0,22 mg; riboflavina 0,47 mg, niacina 2,10 mg y ácido ascórbico 90 mg.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron estudios clínicos con esta especie. Para una mejor comprensión se dividen los ensayos biológicos realizados por áreas de estudio:

Actividad antimicrobiana: Algunos componentes químicos de las hojas y el tallo demostraron propiedades antimicrobianas. Por ejemplo, la fracción alcaloidea (concentración de 1 mg/ml) demostró efectos inhibitorios *in vitro* frente a *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhus*, *Cryptococcus neoformans* y *Ascaris lumbricoides* (Mishra y Chaturvedi, 1978).

Los extractos clorofórmico y metanólico de raíz y hoja (respectivamente), en concentración de 1 g/ml, mostraron una mediana actividad inhibitoria *in vitro* frente a *S. aureus*, *Sacharomyces cerevisiae* y *E. coli* (Appel et al., 1988). El mismo extracto también generó una mediana actividad frente a enterobacterias, con potencias inferiores a la demostrada por gentamicina. Solo *Salmonella dysenteriae* resultó ser mucho más sensible a este extracto (Assam et al., 2010). Otro estudio demostró que el extracto etanólico de la raíz, en concentración de 1,56 mg/ml y 6,25 mg/ml genera halos inhibitorios en cultivos de *Bacillus subtilis* y *S. aureus*, respectivamente. En concentración de 2,5 mg/ml el mismo extracto también demostró efectos inhibitorios en cultivos de *E. coli* (Valsaraj et al., 1997).

En tanto, el extracto etilacético de las hojas posee una débil actividad antibacteriana frente a gérmenes Gram positivos y negativos (Islam et al., 2003). En cambio, la tintura de la hoja resultó inactiva *in vitro* frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Staphylococcus pyogens* y *Streptococcus pneumoniae*. En todos los casos produjo halos inhibitorios inferiores a 6 mm. (Cáceres, 1992). También se observó actividad antimicrobiana en el extracto hidroalcohólico frente a diferentes cepas causantes de la diarrea, en especial frente a *Salmonella dysenteriae* (Assam et al., 2010).

La actividad antibacteriana de compuestos tales como los alcanos y esteroides aislados de varias especies del género, indican que los carbohidratos de cadena larga son activos frente a las bacterias Gram positivas y negativas, mientras que los esteroides son activos contra un grupo selecto de bacterias, a excepción de *B. subtilis*. La introducción del grupo acetil en el esterol propicia una disminución de la actividad del compuesto (Goyal y Rani, 1988). Por su parte, el extracto metanólico (1:1), en concentración de 100 µg/ml, demostró actividad antimalárica *in vitro* frente a *Plasmodium berghei* (Mishra et al., 1991).

Oncología experimental: El extracto metanólico de las hojas demostró propiedades citotóxicas frente a 60 líneas de células tumorales humanas (Muanza et al., 1995). A su vez, el extracto etilacético presentó una potente actividad citotóxica en algunas líneas de células tumorales humanas. La CL₅₀ fue estimada en 5,41 ppm, una cifra comparable al ácido gálico, tomado como referencia (Islam et al., 2003).

Por otro lado, se observó que el tratamiento de ratas experimentales con un extracto de las semillas inhibió en forma significativa la actividad pre-cáncerosa inducida por DEN/CCl₄, medida a través de la actividad de algunas enzimas como *gama-glutamil transpeptidasa*, *glutatió-S-transferasa*, *glutamato piruvato transami-*

nasa, glutamato oxaloacetato transaminasa, fosfataza alcalina, y peroxidasa lipídica. También se observó una mejora en los niveles de glutatión, proteínas y albúmina, mientras que no hubo cambios histopatológicos ni degenerativos a nivel celular y de tejidos. En base a dichas observaciones, los autores concluyen que el extracto tendría propiedades quimiopreventivas y hepatoprotectoras (Poojari *et al.*, 2009).

Ello podría deberse en parte a la actividad antioxidante del extracto, observada *in vitro* y medida como capacidad atrapadora de radicales libres, de anión superóxido y de óxido nítrico, poder reducтор, e inhibición de la lipoperoxidación (Dhalwal *et al.*, 2007). Por último, el extracto acuoso de partes aéreas de *S. rhombifolia*, junto a *Nimphoides indica* y *Xylinbaria minutiflora*, demostró efectos inhibitorios en cultivos de células HeLa con una potencia superior a cisplatino (Manosroi *et al.*, 2012).

Actividad antiinflamatoria: Con respecto a las propiedades antiinflamatorias de la planta, un estudio realizado por Andersson Dunstan *et al.* (1997) indica que el extracto hidroalcohólico de las hojas inhibe en forma moderada (54%) la síntesis *in vitro* de prostaglandinas, aunque su aplicación tópica auricular (0,8 mg/aurícula) incrementó la inflamación en ratas tratadas con carragenina. Un estudio posterior demostró que los extractos polares (etanol y agua) poseen actividad antiinflamatoria en artritis inducida con adyuvantes y performance motora (Gupta *et al.*, 2009). De igual modo un extracto de raíz y corteza de *S. rhombifolia* demostró propiedades antiinflamatorias en un modelo de artritis inducida en ratas, lo cual se debería a la actividad antioxidante de sus componentes (Narendhirakannan *et al.*, 2012).

Actividad antioxidante: El extracto metanólico de *Sida rhomboidea* fue evaluado en su potencial antioxidante demostrando una inhibición dosis dependiente de la peroxidación lipídica ($IC_{50}=92.15\pm1.21$ µg/ml), una quelación efectiva de metales ($IC_{50}=65.69\pm1.22$ µg/ml) y un alto potencial reducтор ($OD_{max}=1.20\pm0.27$). A su vez, el extracto neutralizó eficientemente a los radicales DPPH ($IC_{50}=63.23\pm1.59$ µg/ml), O_2^- ($IC_{50}=142.36\pm2.59$ µg/ml), H_2O_2 ($IC_{50}=125.96\pm3.00$ µg/ml), NO ($IC_{50}=85.36\pm2.01$ µg/ml) y HO ($IC_{50}=90.45\pm1.88$ µg/ml) de manera dosis dependiente. Los resultados pueden ser atribuidos a la presencia de polifenoles (35.60 ± 1.20 mg/ml polifenoles equivalentes a ácido gálico), flavanoides (26.94 ± 0.94 mg/ml, equivalentes a quer cetina) y ácido ascórbico (28.71 ± 1.14 mg/ml).

Otras acciones de interés: El contenido en efedrina de la raíz genera efectos psicoestimulantes y antias-

máticos (Alonso, 2004). La fracción alcaloidal, por su parte, demostró actividad antiespasmódica en conejos, en concentración de 250 µg/ml (Mishra y Varma, 1979). Por su parte, los extractos acuosos elaborados con la planta fresca (dosis de 13 mg/ml) produjeron efectos contráctiles en íleon aislado de cobayo (Germosén Robineau, 1997). En tanto, el compuesto criptolepinona mostró efecto vasorelajante en anillos de aorta mesentérica (Chaves *et al.*, 2013).

El extracto acuoso de la raíz evidenció en ratas hepatoprotección frente a la injuria producida por *tioacetamida* y *alil-alcohol* (Dhalwal *et al.*, 2006). Por último, extractos de la hoja en dosis de 200 y 400 mg/kg evidenciaron un efecto antihipertrigliceridemiantre en ratas obesas bajo inducción de inyección de Tritón. En el mecanismo de acción se postuló una reducción en la absorción de lípidos a nivel intestinal y a un incremento en el catabolismo de los triglicéridos (Thounaojam *et al.*, 2009). En ese sentido, el extracto metanólico demostró efectos hipolipemiantes (reducción de colesterol total, lípidos totales, triglicéridos) en ratas sometidas a hiperlipidemia experimental (Patel *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

Morton (1981) hacen referencia a que las hojas muy jóvenes podrían resultar tóxicas para animales de pastura. El estudio de la DL_{50} para el cocimiento de la hoja de *S. rhombifolia* y *S. acuta* en ratones (vía oral) fue mayor a 25 g/k, lo cual es indicativo de la seguridad de esta especie. Para *S. rhombifolia* la DL_{50} por vía intraperitoneal fue de $0,45 \pm 0.007$ g/k de peso. En tanto, para *S. acuta* resultó superior a 25 g/k (Herrera, 1992). Estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas con el extracto hidrometanólico de hojas determinó aparición de toxicidad a concentraciones mayores a 8 g/k (Assam *et al.*, 2010).

Contraindicaciones

Se señala un efecto estimulante uterino observado experimentalmente. Por lo tanto, no se aconseja su empleo durante el embarazo (Mishra y Varma, 1979). El contenido en alcaloides contraindica su empleo en embarazo, lactancia y niños pequeños.

Status legal

La planta ha figurado en la Farmacopea Paraguaya (1944) y ha sido registrada en 1973 por el Directorio de Drogas del Japón (Germosén Robineau, 1997).

Formas galénicas

Uso Externo: Macerar 50 g de planta entera en 50 cc de alcohol durante 8 días. Filtrar y usar en forma de fricciones, en casos de dolores reumáticos (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Ahmad M, Husain S, Ahmad M, Osman S. Cyclopropenoid fatty acids in seeds oils of *Sida acuta* and *S. rhombifolia* (Malvaceae). J Am Oil Chem Soc. 1976; 53: 698-699.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Andersson Dunstan C, Noreen Y, Serrano G, Cox P, et al. Evaluation of some Samoan and Peruvian medicinal plants by prostaglandin biosynthesis and rat ear oedema assays. J Ethnopharmacol. 1997; 57: 35-56.
- Assam Assam J, Dzoyem J, Pieme C, Penlap V. *In vitro* antibacterial activity and acute toxicity studies of aqueous-methanol extract of *Sida rhombifolia* Linn. (Malvaceae). BMC 2010; 10:40-43.
- Appel M et al. Avalidação da atividade antibacteriana de *Sida rhombifolia* L. Malvaceae. Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Panel 7/9 1988. Abstract Nº 25.
- Arena P, Moreno Azorero R. Plants commonly used in Paraguayan folk medicine for regulating fertility. Econ Bot. 1977; 31: 298-301.
- Assam A, Dzoyem J, Pieme C, Penlap V. In vitro antibacterial activity and acute toxicity studies of aqueous-methanol extract of *Sida rhombifolia* Linn. (Malvaceae). BMC Complement Altern Med. 2010; 10: 40.
- Bhatt D. Chemical investigations of the leaves of *Sida rhombifolia* L. J Indian Chem Soc. 1983; 1: 98.
- Boorhem R. Segredos e Virtudes das Plantas Medicinais. Rio de Janeiro: Reader's Digest Brasil, 1999.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicinal, 1994.
- Cáceres A. Antigonorrhoeal Activity of Plants Used in Guatemala for the Treatment of Sexually Transmitted Diseases. TRAMIL VI. Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
- Chaves O, Gomes R, Tomaz A, Fernandes M, das Graças Mendes L Jr, de Fátima Agra M, Braga V, de Fátima Vanderlei de Souza M. Secondary metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the vasorelaxant activity of cryptolepinone. Molecules. 2013; 18(3):2769-77.
- Concepción J. Remedios medicinales canarios. Tenerife: ACIC, 1997.
- Dhalwal K, Deshpande YS, Purohit A. Evaluation of in vitro antioxidant activity of *Sida rhombifolia* (L.) ssp. *retusa* (L.) J Med Food 2007; 10: 683-8.
- Dhalwal K, Shinde V, Mahadik K, Kadam S. Hepatoprotective Activity of *Sida rhombifolia* ssp. *Retusa* against Thioacetamide and Allyl Alcohol Intoxication in Rats. Pharmacologyonline. 2006; 3: 259-266.
- Díaz J. Plantas mágicas y sagradas de la Medicina indígena de México. Etnofarmacología y Psiquiatría experimental. En: Plantas medicinales de México. Universidad Autónoma Chapingo, México: Estrada, 1996; 246
- Duke J, Atchley A. *Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1986.
- Germosén Robineau L. Farmacopea caribeña. 1 ed. Guadalupe: Grupo Tramil. Enda-Caribe. Ed. Désormeaux, 1996.
- Goyal N, Rani K. Antimicrobial activity in three species of *Sida* genere. Indian Drugs 1988; 25: 184-185.
- Goyal N, Rani K. Neutral constituents of the aerial parts of *Sida rhombifolia* var. *rhomboidea*. Fitoterapia 1989; 60: 163-164.
- Gunatilaka A, Sotheeswaran S, Balasubrama Niam S, Chandrasekara A, Badrasriyani H. Studies of medicinal plants of Sri Lanka. III. Pharmacologically important alkaloids of some *Sida* species. Planta Med. 1980; 39: 66-72.
- Gupta S, Nirmal S, Patil R, Asane G. Anti-arthritis activity of various extracts of *Sida rhombifolia* aerial parts. Nat Prod Res. 2009; 23: 689-95.
- Herrera J. Determinación de parámetros farmacológicos usados en Medicina Tradicional en la Cuenca del Caribe. TRAMIL VI. Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
- Hieronymus J. Planta Diaforicae Florae Argentinae. Buenos Aires: Casa Peuser, 1882.
- Islam M, Haque M, Mosaddik M. Cytotoxicity and antibacterial activity of *Sida rhombifolia* (Malvaceae) grown in Bangladesh. Phytother Res. 2003; 17: 973-975.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Manosroi J, Boonpisuttinant K, Manosroi W, Manosroi A. Anti-proliferative activities on HeLa cancer cell line of Thai medicinal plant recipes selected from MANOSROI II database. J Ethnopharmacol 2012; 142(2):422-31
- Márquez Alonso C, Lara Ochoa F, Esquivel Rodríguez B, Mata Essayag R. Plantas medicinales de México. II. Distrito Federal: Universidad Nacional Autónoma de México, 1999.
- Martínez Crovetto R. Estudios etnobotánicos. II. Nombres de plantas y su utilidad, según los indios Vilelas del Chaco. Bonplandia. 1965; 2: 123.
- Marzocca A. *Vademecum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas*. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Mishra P, Palm N, Guru P, Katiyar J, Tandon J. Antimalarial activity of traditional plants against erythrocytic stages of *Plasmodium berghei*. Int J Pharmacogn. 1991; 29: 19-23.

- Mishra S, Chaturvedi S. Antibacterial and antifungal activity of alkaloid of *Sida rhombifolia* Linn. East Pharm. 1978; 21: 181-182.
- Mishra S, Varma K. Preliminary pharmacological investigations of alkaloids of *Sida rhombifolia* Linn. Sci Cult. 1979; 45: 36-39.
- Morton J. Atlas of Medicinal Plants of Middle America. Springfield: Charles C Tomas Pub., 1981.
- Muanza D et al. Citotoxic activity of leaf extract from *Sida rhombifolia* L. Int J Pharmacog. 1995; 33: 98-100.
- Nakanishi K, Sasaki S, Kiang A, Goh J, et al. Phytochemical survey of Malaysian plants. Preliminary chemical and pharmacological screening. Chem Pharm Bull. 1965; 13: 882-890.
- Naranjo P, Coba J. Etnomedicina en el Ecuador. Universidad Andina Simón Bolívar. Corp. Ed. Nacional de Ecuador, 2003.
- Narendhirakannan R, Limmy T. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of *Sida rhombifolia* stems and roots in adjuvant induced arthritic rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 2012; 34(2): 326-36.
- Oblitas Poblete E. Plantas medicinales de Bolivia. Farmacopea callaguaya. Enciclopedia Boliviana. Cochabamba-La Paz: Amigos del Libro, 1969.
- Ocampo Sánchez R. Medicina Tradicional Popular Afrocaribeña en la Provincia de Limón, Costa Rica. Tramil V. Livingstone (Guatemala): Enda-Caribe, Conaplamed, 1990.
- Patel D, Patel K, Thounaojam M, Jadeja R et al. Assesment of lowering lipid effect of *Sida rhombifolia* methanolic extract in experimentally induced hyperlipidemia. J Young Pharm 2010; 1(3): 233-8.
- Poojari R, Gupta S, Maru G, Khade B, Bhagwat S. *Sida rhombifolia* ssp. *retusa* seed extract inhibits DEN induced murine hepatic preneoplasia and carbon tetrachloride hepatotoxicity. Asian Pac J Cancer Prev. 2009; 10: 1107-1.
- Prakash A, Varma R, Ghosal S. Chemical constituents of the Malvaceae. Part III. Alkaloid constituents of *Sida acuta*, *S. humilis*, *S. rhombifolia* and *S. spinosa*. Planta Med. 1981; 43: 384-388.
- Schmidt J, Wells R. Evidence for the presence of gossypol in malvaceous plants other than those in the Cotton tribe. J Agr Food Chem. 1990; 38: 505-508.
- Spegazzini E, Nájera M. *Sida rhombifolia* L. empleada como fumatorio psicoactivo. Datos para su identificación. Rev Farmac. 1987; 129: 9-14.
- Thounaojam M, Jadeja R, Ansarullah A, Patel V, et al. Potential of *Sida rhomboidea*. Roxb Leaf Extract in Controlling Hypertriglyceridemia in Experimental Models. Pharmacogn Res 2009; 1(4): 208-212.
- Thounaojam M, Jadeja R, Devkar R, Ramachanderan A. Actividades antioxidante y neutralizante de radicales libres del extracto metanólico de *Sida rhomboidea*. Roxb determinadas por diferentes modelos *in vitro*. Blacpma 2010; 9 (3), 191-198.
- Valsaraj R, Pushpangadan P, Smitt U, Adsersen A, Nyman U. Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. J Ethnopharmacol. 1997; 58: 75-83.
- Villafuerte C. *Diccionario de Árboles, Arbustos y Yuyos en el Folklore Argentino*. Buenos Aires: Plus Ultra, 1984.
- Willaman J, Li H. Alkaloid bearing plants and their contained alkaloids. Lloydia 1970; 33 (3A) Suppl. 1-286.

Espina colorada

Nombre Científico: *Solanum sisymbriifolium* Lam.

Familia: Solanaceae.

Sinonimia: *Solanum concisum* Dunal.

Nombres populares:

Español: *espina colorada, revienta caballos, tomatillo, tutía, guindilla de campo, tomate del campo.*

Portugués: *joá, mata-cavalo.*

Guarani: *ñuati-pítá, mboi rembiú.*



Resumen

Solanum sisymbriifolium es un subarbusto perteneciente a la familia de las Solanáceas. De origen sudamericano, crece en climas templados cálidos, muy común en Paraguay, Uruguay, nordeste de Argentina, Chile, y algunas zonas del sur del Brasil. Si bien es considerada una maleza en los sembríos, la espina colorada es una planta muy empleada popularmente en trastornos digestivos, fundamentalmente hepáticos, y como antihipertensivo. Quizás sea esta última la actividad terapéutica mejor fundamentada hasta el momento desde el punto de vista farmacológico, lo que la convierte en una especie prometedora en este aspecto. Sin embargo, la toxicidad de los frutos inmaduros, sumado a la creencia popular de que la planta posee efectos anticonceptivos, indica la necesidad de tomar ciertas precauciones en su empleo.

Summary

Solanum sisymbriifolium is a widely distributed shrub belonging to the Solanaceae family and native to South America. It is easily found in temperate and warm regions of the Continent, mainly in Paraguay, Uruguay, Northeastern Argentina, Chile, and sometimes also in Southern Brazil. Although considered a deleterious weed to croplands, espina colorada is highly reputed in the region as a medicinal plant, mostly in the treatment of digestive and hepatic disorders, and as an antihypertensive. This later activity has received some attention from a pharmacological point of view, and recent studies have partially validated the antihypertensive effects of the extracts, making the species a promising agent in this aspect. However, the toxicity of the unripe fruits together with the popular belief that the plant possesses contraceptive properties suggests that espina colorada should be used with precaution.

Descripción botánica

Se trata de una subarbusto perenne, caracterizada por presentar una altura de entre 0,5-1 metros; ramas con diversos tipos de pelos: glandulares cortos, rígidos simples y agujones o espinas de color castaño que a veces llevan pelos estrellados; hojas profundamente recortadas, pinnatisectas, con pelos simples, estrellados y agujones sobre la nervadura principal; flores de 2-3 cm de diámetro, dispuestas en racimos extraaxilares con raquis y pedúnculo piloso y con agujones, de color blanco o azules, que hacen su aparición en el verano. Frutos en forma de baya globosa, rojizos al madurar, de 10-12 mm. de diámetro (Gupta, 1995; Ragonese y Milano, 1984).

Distribución geográfica - Ecología

Es una especie sudamericana que crece en climas templados cálidos, muy común en Paraguay. También se encuentra en Argentina (Noroeste, Mesopotamia, Chaco, Formosa y Buenos Aires), Uruguay, Chile y en algunas zonas del sur del Brasil. Actualmente adventicia en los Estados Unidos. Marzocca (1997) indica que es considerada como maleza en los sembrados, principalmente en cultivos anuales (cereales, soja, papa, arroz) y perennes (montes frutales, pasturas) así como en almácigos, potreros, rozados, al costado de caminos, baldíos, cercanía de habitaciones y otros terrenos modifica-

dos por la agricultura y la ganadería. Prefiere suelos fértiles, fracos, y arenoso-humíferos, más bien húmedos y sombreados. Florece desde fines de primavera y fructifica principalmente en verano hasta mediados de otoño.

Agrotecnología del cultivo

Se propaga por semillas. Sin embargo, y por ser considerada una maleza, no se ha desarrollado el cultivo de esta especie.

Parte utilizada

La corteza de la raíz principalmente. En menor escala las hojas, flores y tallos tiernos.

Historia

El término *Solanum* deriva del latín y significa *consuelo, alivio*, en alusión a las propiedades medicinales atribuidas a esta familia. En tanto *sisymbriifolium* hace mención a la similitud de las hojas con las del género de crucíferas *Sisymbrium*. Esta planta fue muy empleada por las diferentes etnias del noroeste argentino y del Paraguay. Martínez Crovetto hace referencia al empleo que le daban los indios Vilela del Chaco a las raíces en decocción para tratar afecciones renales (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

Se emplean principalmente las raíces, hojas y brotes jóvenes en decocción, como tranquilizante, para el tratamiento de afecciones hepáticas y de las vías urinarias. Las flores en infusión se emplean para calmar la tos y como digestivas. Por vía externa se emplea en forma de lavajes para limpiar el cutis de manchas y como analgésico (Soraru y Bandoni, 1978). Los indígenas Pilagá de Formosa (Argentina) emplean la raíz picada en decocción para ser aplicada como compresa en dolores pulmonares dorsales. También con ella lavan la cara varias veces al día en casos de fiebre. Finalmente bebida, tendría actividad frente a enfermedades venéreas y como anticonceptivo (Filipov, 1997).

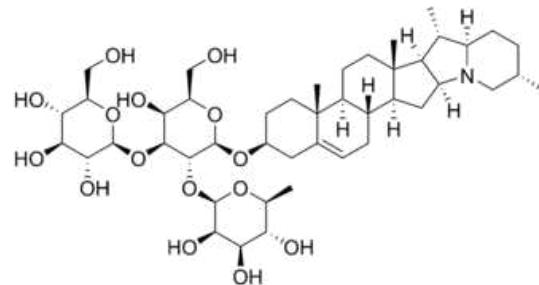
En Brasil utilizan las infusiones en uso externo para tratar inflamaciones, erupciones e irritaciones dérmicas (Tonial *et al.*, 2003). En tanto, en Paraguay y Misiones (Argentina) emplean la decocción o infusión de la raíz como diurético e hipotensor arterial (Alonso, 2004). Puestas las raíces en el agua del mate tienen un efecto refrescante, depurativo, hepático y analgésico en dolores de cintura. También se le atribuyen propiedades abortivas. La decocción de esta planta junto con *Ruta graveolens*, *Arcastrum romanzoffianum* y *Melia azederach* es empleada como anticonceptivo para regular la fertilidad (Arenas y Moreno Azorero, 1977).

Otros usos

Los frutos maduros suelen ser comestibles. Con ellos incluso se elaboran algunas bebidas alcohólicas artesanales.

Constitución química

Se menciona la presencia de *solasodina* en los frutos, hojas y tallos (Subramani *et al.*, 1989). También el *cilistol A* (Thais da Silva *et al.*, 2004) y los alcaloides *solacaproína*, *solanina* y *cuscohigrina*, *flavonoides*, *triterpenos*, *oxidases* y *colina*. De la fracción clorofórmica del extracto metanólico de partes aéreas se aisló *β-sitosterol* (Tonial *et al.*, 2003). En los tricomas glandulares se secreta una sustancia conformada por ésteres de *xylo* (81,5) *furoarabinano*, esterificado en su posición *ara-3* por *ácido palmítico* y glicosidado en *fara 1* por un *β-hidroxipalmítico* (Cesio *et al.*, 2004). De la raíz se aisló la *isonuquigenina-3-O-beta-solatriosa* (Ferro *et al.*, 2005).



solanina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *espina colorada* es una planta muy empleada popularmente en trastornos digestivos, fundamentalmente hepáticos, y como antihipertensivo. Quizás sea esta última la actividad terapéutica mejor fundamentada hasta el momento. Para una mejor comprensión, se han dividido los ensayos biológicos realizados con esta especie a través de las actividades farmacológicas propuestas:

Actividad antihipertensiva: Se estudió el efecto del extracto hidroalcohólico de la raíz de *espina colorada* en ratas normo e hipertensas. La administración intravenosa del extracto (50-100 mg/k) redujo en forma significativa la presión arterial en animales hipertensos anestesiados. Asimismo, la administración oral del extracto en diferentes dosis (10-50-100 y 250 mg/k) sólo produjo efectos hipotensivos de manera dosis-dependiente en el grupo de animales hipertensos conscientes. En ratas anestesiadas normotensas el extracto (50 y 100 mg/k, i.v.) indujo hipotensión arterial de manera dosis-dependiente. Por otro lado,

no se observaron cambios significativos en la presión arterial cuando se administraron los extractos por vía oral (10-50-100-200 y 1000 mg/k) a ratas normotensas conscientes (Ibarrola *et al.*, 1996).

El mismo grupo de investigadores halló que la administración intravenosa de fracciones hexánicas y butanólicas del extracto de *espina colorada* provocaron una hipotensión arterial significativa en ratas normotensas anestesiadas, en dosis de 1- 5-7,5- y 10 mg/k. De la fracción butanólica se aislaron dos compuestos, uno de los cuales sería la *nuatigenina-3-O-β-chacotriose* (Ibarrola *et al.*, 2011), que serían responsables del efecto hipotensor, el cual no se vio afectado por la administración previa de *atropina ni propanol* (Ibarrola *et al.*, 2000). Un estudio posterior *in vivo* demostró que tanto la administración crónica del extracto, de una fracción butanólica y del compuesto aislado durante un período de 16 semanas en ratas hipertensas posee efectos antihipertensivos (Ibarrola *et al.*, 2011).

Actividad antimicrobiana: No se observó actividad antimicrobiana para la decocción de las partes aéreas frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, así como antifúngica en *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993). Asimismo, los mismos autores (Pérez y Anesini, 1994) sí observaron actividad frente a *Salmonella typhi*. En cambio, otro estudio demostró actividad frente a *S. aureus* para el *cilstol A* (Thais da Silva *et al.*, 2004).

Entre los componentes minoritarios de la cera segregada por los tricomas (pelos glandulares) de esta especie (y de otras Solanáceas) se aislaron ésteres de azúcares. Estas moléculas sencillas están conformadas por ácidos grasos de cadena corta generalmente ramificados (por ejemplo, 2-y 3-metilvaleríánico, isobutírico), esterificados con sacarosa y/o glucosa. Al ser testeados en un ensayo de crecimiento de esporas sobre placas de TLC demostraron una importante actividad antifúngica contra *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger* y los hongos productores de micotoxinas *Penicillium expansum* y *Aspergillus flavus* (Barra *et al.*, 1997). En cuanto a la *solasodina*, se pudo demostrar una actividad antifúngica en el test de interferencia en la síntesis y funciones de sustancias genéticas elaboradas por *Saccharomyces cerevisiae* y por *Prototheca wickerhamii* (Wang *et al.*, 2000). Por último, el extracto metanólico de partes aéreas demostró efectos molusquicidas frente a *Biomphalaria glabrata* (Silva *et al.*, 2006), mientras que el extracto clorofórmico exhibió actividad inhibitoria frente *Leishmania amazonensis* y *L. brasiliensis*, mostrando una CI50 = 33.8 y 20.5 µg/ml, respectivamente. El compuesto cilistol A resultó ser el más activo, con una CI50 = 6.6 y 3.1 µg/ml, respectivamente (Filho *et al.*, 2013).

Otras acciones de interés: Existen varios estudios realizados en los componentes aislados de la *espina colorada*, en particular en la *solasodina*. Es de tener en cuenta que no es un componente exclusivo de la *espina colorada*, ya que la podemos encontrar en varias especies de Solanáceas. En los primeros trabajos realizados en la década del 60', la *solasodina* demostró un efecto sedante (Seifulla, 1965) y cardiotónico (Malinovskaia, 1968) en ratas. Estudios posteriores en ratas también evidenciaron una acción antitérmica, la cual estaría dada por una actividad central del compuesto (Kulcsar Gergely, 1976). Al respecto, es interesante destacar que los efectos antitérmico y sedante de la *espina colorada* son sustentados por la medicina popular. Un estudio reciente determinó que tanto el extracto como la *solasodina* aislada de la planta mostraron efectos anticonvulsionantes y depresores del sistema nervioso central en ratas (Chauhan *et al.*, 2011).

Vale la pena destacar que en un estudio clínico abierto para una crema conteniendo *solasodina* (0,005 %) se demostró efectividad en el tratamiento de lesiones tumorales benignas y malignas de piel. En el mismo se observó una regresión completa en 56 queratomas, 39 carcinomas de células basales y 29 carcinomas de células escamosas. En ningún caso se observaron efectos adversos o tóxicos (Cham *et al.*, 1991). Estudios *in vitro* efectuados con los extractos acuoso y metanólico de *espina colorada* demostraron efectos antitumorales en células LM2 de *adenocarcinoma de mama*, actuando por desestabilización, condensación y agregación de microtúbulos, aunque sin generar despolarización tal como ocurre con el accionar de los alcaloides de la vinca (Mamone *et al.*, 2011).

Por otro lado, la estructura química de la *solasodina* es utilizada para la hemisíntesis de hormonas esteroides (Barbosa Filho *et al.*, 1991). La presencia de *β-sitosterol* en la parte aérea tendría injerencia en la actividad antiinflamatoria pregonada por la medicina popular (Tonial *et al.*, 2003). Los ésteres de azúcares segregados por los tricomas glandulares protegen a la planta frente a microorganismos e insectos herbívoros. Finalmente se observó actividad insecticida frente a la *lagarta de soja* (*Anticarsia gemmatalis*), con una potencia similar al de agroquímicos sintéticos (Cesio *et al.*, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

Las hojas son tóxicas para el ganado, al igual que los frutos inmaduros (Cabrera, 1979; Soraru y Bandoni, 1978). Se constató la presencia de *solanina* en los frutos inmaduros, la cual, al igual que en el caso de las papas inmaduras y en los nódulos verdes de las papas en germinación, resulta tóxica (Lindner, 1995). Por su parte,

la *solasodina* demostró efectos embriotóxicos en los peces *Oncorhynchus mykiss* y *Oryzias latipes*, como así también mutagénicos en ratas transgénicas (Crawford y Kocan, 1993; Crawford y Myhr, 1995). Los alcaloides estroidiales *solanargina* y β -*solanamarina*, en cambio, mostraron actividad moluscidada, y toxicidad frente a insectos acuáticos y peces (Bagalwa *et al.*, 2010).

El extracto hidroalcohólico de la raíz de *espina colorada* administrado en ratas por vía oral en dosis por encima de los 5 g/k no produjo efectos letales. En tanto la administración intraperitoneal en dosis mayores de 200 mg/k y la administración oral de 1 g/k produjeron una disminución de los movimientos locomotores, taquipnea y piloerección. Asimismo la administración oral de 0,1 g/k sólo incrementó el tránsito intestinal en las ratas (Ibarrola *et al.*, 2000). El extracto metanólico de partes aéreas de *S. sisymbriifolium* fue evaluado en el test de *Artemia salina*, determinando una LC50 = 382.7 g/mL.

Referencias

- Alonso J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Rosario (SF): Corpus, 2004.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Arenas P, Moreno Azorero R. Plants of common use in Paraguay folk medicine for regulating fertility. *Econ Bot.* 1977; 31: 298-301.
- Barbosa-Filho J, Agra M, Oliveira R, Paulo M, *et al.* Chemical and pharmacological investigation of *Solanum* species of Brazil--a search for solasodine and other potentially useful therapeutic agents. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991; 86 (Suppl 2):189-91.
- Bagalwa J, Voutquenne-Nazabadioko L, Sayagh C, Bashwira A. Evaluation of the biological activity of the molluscicidal fraction of *Solanum sisymbriifolium* against non target organisms. *Fitoterapia.* 2010; 81: 767-71.
- Cabrera A. Solanáceas. En: Flora ilustrada de Entre Ríos (Argentina). Buenos Aires: Burkart A, 1979; 5 (142): 385-86.
- Cesio M, Dutra C, Moyna P, Heinzen H. Química ecológica y ultraestructura de la superficie de la hoja de *Solanum sisymbriifolium* (Lamark). VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-44.
- Cham B, Daunter B, Evans R. Topical treatment of malignant and premalignant skin lesions by very low concentrations of a standard mixture (BEC) of solasodine glycosides. *Cancer Lett.* 1991; 59: 183-192.
- Chauhan K, Sheth N, Ranpariya V, Parmar S. Anticonvulsant activity of solasodine isolated from *Solanum sisymbriifolium* fruits in rodents. *Pharm Biol.* 2011; 49: 194-9.
- Crawford L, Kocan R. Steroidal alkaloid toxicity to fish embryos. *Toxicol Lett.* 1993; 66: 175-181.
- Crawford L, Myhr B. A preliminary assessment of the toxic and mutagenic potential of steroid alkaloids in transgenic mice. *Food Chem Toxicol.* 1995; 33: 191-194.
- Ferro E, Alvarenga N, Ibarrola D, Hellion-Ibarrola M, Ravelo A. A new steroid saponin from *Solanum sisymbriifolium* roots. *Fitoterapia.* 2005; 76: 577-9.
- Filho V, Meyre-Silva C, Niero R, Bolda Mariano L, Gomes do Nascimento F, Vicente Farias I. Evaluation of antileishmanial activity of selected brazilian plants and identification of the active principles. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:265025.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiana.* 1997; 10: 35-74.
- García González M. Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Convenio Andrés Bello (Colombia): Cáceres A. (Ed.). CYTED, 2000.
- González Torres D. Catálogo de Plantas Medicinales Alimenticias y Útiles Usadas en Paraguay. Asunción: Ed. Servilibro, 1992.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de

Contraindicaciones

No existen estudios que indiquen la inocuidad de esta planta durante el embarazo y la lactancia. El uso popular como anticonceptivo sería una advertencia para que no sea empleada en estados de gravidez.

Status legal

Los frutos son reconocidos como de utilidad medicinal humana por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: 20 g/l de la raíz. Tomar tres tazas diarias.

Mate Tereré: Se machacan 50 g de raíz fresca y se mezclan en un litro de agua. Cebar con esta agua el mate tereré (mate frío).

- Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Ibarrola D, Ibarrola M, Vera C, Montalbetti Y, Ferro E. Hypotensive effect of crude root extract of *Solanum sisymbriifolium* (Solanaceae) in normo-and hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 1996; 54: 7-12.
 - Ibarrola D, Hellion Ibarrola M, Montalbetti Y, Heinichen O, *et al.* Isolation of hypotensive compounds from *Solanum sisymbriifolium* Lam. *J Ethnopharmacol.* 2000; 70: 301-307.
 - Ibarrola D, Hellión-Ibarrola M, Montalbetti Y, Heinichen O, *et al.* Antihypertensive effect of nuatigenin-3-O- β -chacotriose from *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Solanaceae) (ñuatí pytâ) in experimentally hypertensive (ARH+DOCA) rats under chronic administration. *Phytomedicine.* 2011; 18: 634-40.
 - INCUPO-CETAAR. *Plantas Medicinales del Nordeste Argentino.* Santa Fe: Incupo-Cetaar, 1998.
 - Kulcsar-Gergely J. The effect of solasodine on the body temperature. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 55-57.
 - Maldoni B. Alkaloids of *Solanum sisymbriifolium*. *Ann Assoc Quim Arg.* 1968; 72: 265-267.
 - Malinovskaia V. Cardiotonic effect of an indigenous antirheumatic agent. *Solasodine Vrach Delo.* 1968; 12: 123-124.
 - Mamone L, Di Venosa G, Valla J, Rodríguez L, *et al.* Cytotoxic effects of Argentinean plant extracts on tumour and normal cell lines. *Cell Mol Biol* May 30 2011; 57 Suppl.
 - Marzocca A. *Vademecum de malezas medicinales de la Argentina (Indígenas y exóticas).* 1 ed. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
 - Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol.* 1993; 44: 41-46.
 - Ragonese A, Milano V. *Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería.* Buenos Aires: Acme, 1984.
 - Ratera L, Ratera M. *Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular.* Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Seifull K. The effect of solasodine on the central nervous system. *Farmakol Toksikol.* 1965; 28: 657-658.
 - Silva T, Jefferson R, Nascimento B, Batista M, *et al.* Brine shrimp bioassay of some species of *Solanum* from Northeastern Brazil. *Braz J Pharmacogn* 2007; 17(1): 35-38.
 - Soraru S, Bandoni A. *Plantas de la Medicina popular.* Buenos Aires: Albatros, 1978.
 - Subramani J, Josekutty P, Mehta A, Bhatt P. Solasodine levels in *Solanum sisymbriifolium*. *Indian J Exp Biol.* 1989; 27: 189.
 - Thais da Silva I, Chiochetta Tonial G, Bella Cruz A, Cechinel Filho V, *et al.* Estudio fotoquímico biomonitorado das partes aéreas de *Solanum sisymbriifolium* (Solanaceae). VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-68.
 - Tonial G, Silva I, Delle Monache F, Niero R. Avaliação fitoquímica preliminar das partes aéreas de *Solanum sisymbriifolium*. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. UNIVALI, Itajaí. 15-18 set 2003. Abstract P-154.
 - Wang L, Guo D, Yuan L, He Q, *et al.* Antifungal effect of three natural products on the genetic substance of *Saccharomyces cerevisiae* GL7 and *Prototheca wickerhamii*. *Yao Xue Xue Bao.* 2000; 35: 860-863.
 - Weissenberg M. Isolation of solasodine and other steroid alkaloids and sapogenins by direct hydrolysis-extraction of *Solanum* plants or glycosides therefrom. *Phytochemistry* 2001; 58: 501-508.

Espinillo

Nombre Científico: *Acacia caven* (Mol.) Molina.

Familia: Malvaceae.

Sinonimia: *Acacia cavenia* (Mol.) H. et A., *Acacia farnesiana* (L.), *Mimosa caven* Mol., *Acacia adenopa* Hook. & Arn. *Mimosa cavenia* Mol., *Vachellia farnesiana* (L.) Wight & Arn.

Nombres populares:

Español: *espinillo, aroma, aromito, espinillo negro, espinillo Santa Fe, espinillo de bañado, churqui, caven.*

Portugués: *espinho, espinheiro.*

Inglés: *cavenia acacia.*

Otros: *quirinka* (Araucano), *ñandubay* (Guaraní), *kafén* (Mapuche) *huaranga, huatango, pashaco* (Quechua)



Resumen

Acacia caven (Leguminosae), también conocida por el nombre común de *espinillo*, es una especie que se distribuye por el norte y centro de nuestro país, así como también en los países limítrofes. Aunque posee un amplio rango de usos populares, hasta la fecha es una especie muy poco estudiada desde el punto de vista farmacológico, por lo que sus aplicaciones no han sido convalidadas aún. El aceite esencial tiene un amplio uso en perfumería merced a su buena fragancia.

Summary

Acacia caven (Leguminosae), also known as *cavenia acacia*, is widely distributed throughout Central and Northern Argentina, also extending its presence to neighbor countries. Although a wide variety of medicinal uses have been attributed to this plant, none have been validated from a pharmacological point of view. The essential oil, however, is used in perfumes due to its pleasant fragrance.

Descripción botánica

Árbol caducifolio de 2-6 metros de altura; tronco corto y tortuoso, copa ancha, ramas extendidas glabras a densamente pubescentes; corteza castaño oscura, con grietas profundas longitudinales; estípulas blanquecinas, espinosas y geminadas; hojas bipinnadas con 3-15 pares de pinnas de 1 a 2,5 cm de largo; folíolos numerosos, opuestos, de 1-4 mm de largo; flores hermafroditas, actinomorfas, gamopétalas, 5-meras, fragantes, dispuestas en cabezuelas globosas, amarillentas, de 1 cm de diámetro. El fruto es una legumbre cilíndrico-fusiforme, de 3-10 cm de longitud, por 1,2 a 3 cm de diámetro, negruzo, brillante e indehiscente, con la particularidad que perdura casi todo el año. Semillas comprimidas, en número de 25-35 por fruto, de aproximadamente 5 mm de diámetro cada una, envueltas en una masa esponjosa que llena el fruto. La floración ocurre en primavera (antes de la foliación) y la fructificación en verano (Kiesling, 1994; Lahitte *et al.*, 1999; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

La especie se ubica en Argentina (provincias del noroeste y nordeste, región cuyana, centro y delta rioplatense hasta la Bahía de Samborombón), centro de Chile, sur de Brasil, Paraguay y Uruguay (Lahitte *et al.*, 1999). En la provincia argentina de Entre Ríos (donde es muy común), crece en zonas que estuvieron anegadas, y desaparece al volver la fuerte humedad, además de formar espinillares en las tierras de lomadas entrerianas (que tienen alto drenaje). Integra los bosques en zonas llanas y en las áreas serranas aparece junto al *palo amarillo* (*A. griffithii*), *moradillo* (*Schinus fasciculatus* = *S. precox*), etc. En las lomas y laderas bajas, con suelos pedregosos, predomina sobre otras especies del género.

Agrotecnología del cultivo

Se multiplica por semillas, sembradas en mantillo, previo escarificado. Estudios de domesticación y propagación generativa realizados en Chile determinaron que el mejor tratamiento para la semilla

resulta ser la inmersión en ácido sulfúrico comercial por una hora (95%), siendo esta práctica sustituible por escarificación mecánica (66%) (Doll *et al.*, 1999). Es de crecimiento rápido, pudiendo invadir campos dedicados a la ganadería. Es poco exigente en suelos, ya que crece tanto en zonas áridas como húmedas (Marzocca, 1997). Las semillas a menudo se encuentran infectadas por una especie de escarabajo pequeño que limita la alta dispersión de esta especie (Barbetti, 1995).

Parte utilizada

Corteza, hojas.

Adulterantes

En general no hay adulteraciones, sino confusiones durante la recolección, como sucede con la *tusca* (*Acacia lutea*) y con *A. farnessiana*, una especie botánicamente muy próxima, siendo el espinillo (según Kurtz), una variedad de ella. Cuando no está en flor ni tiene hojas ni frutos, el espinillo puede reconocerse por la corteza del tronco (muy rugosa, áspera y oscura) y por sus espinas rectas, de color claro, dispuestas de a pares a lo largo de las ramas. A diferencia del árbol conocido como *tala* (*Celtis tala*) estas espinas no son zigzagueantes (Barbetti, 1995).

Historia

El nombre genérico *Acacia* deriva del griego *akakía*, una denominación utilizada por Dioscórides (quien a su vez la tomó del griego *akantha* = espina) para señalar a las especies espinosas similares a la *Acacia egipcia*. De igual modo su denominación popular *espinillo* alude al carácter espinoso de esta especie. Por su parte, *caven* es palabra mapuche, derivada de *caveñ* ó *cahuén* (Roig 2001). Murillo (1889) destacó las propiedades digestivas y estornutatorias de esta especie.

Usos etnomedicinales

El polvo de las hojas y corteza se aplica por vía externa como vulnerario. Las semillas en infusión tendrían propiedades digestivas y estornutatorias (Marzocca, 1997). La infusión de la corteza se emplea como gárgaras en afecciones de garganta, y como fomento pectoral en afecciones del tracto respiratorio. También como expectorante por vía interna. En casos de otitis se aplica como gotas óticas y por vía externa para cicatrizar llagas, quemaduras y heridas (Andersen *et al.*, 1997; Di Lullo, 1944). La infusión de las hojas, por vía interna, se recomienda en casos de reumatismo, fiebre y como depurativo orgánico. La raíz en decocción sería purgante, emético y diurético (Lahitte *et al.*, 1999).

La decocción de las flores se utiliza en Molinos y en

Orán (Salta) como antitusivo y digestivo (Hilgert, 2001; Pochettino y Martínez, 1998). La etnia Pilagá de la región chaqueña utiliza la decocción por vía oral en el tratamiento de los convulsos y como antidiarréico (Filipov, 1994). En Perú, se dice que las semillas son venenosas, pero la propia raíz serviría como antídoto. En tanto, la infusión de las flores se usa como digestivo en casos de dispepsia (Soukup, 1986).

Otros usos

La madera es dura, utilizándose principalmente para hacer carbón o leña, fabricar postes, mangos de herramientas, tirantes de ranchos, encapados, instrumentos musicales y construcciones subacuáticas. En Chile preparan jabón con las cenizas de su madera. El tanino del fruto se emplea en curtiembre. El néctar de las flores es empleado por abejas domesticadas para elaborar miel (Barbetti, 1995). Las flores son empleadas para elaboración de fragancias en perfumería. En el noroeste argentino los frutos hervidos sirven para teñir prendas de color oscuro, con el agregado de sulfato ferroso (Kiesling, 1994; Lahitte, 1999). En Perú, las flores se usan en perfumería y suelen colocarse entre la ropa. Las raíces y legumbres se usan para curtir y teñir de negro (Soukup, 1986).

Constitución química

Flores: aceite esencial (9,7%) constituido por α -pineno (5,3%), canfeno (4,3%), mirceno (4%), β -pineño (3,1%), limoneno (4,8%), p -cimeno (3,4%), linalol (8,7%), benzaldehído (7,4%), bornilacetato (4,2%), β -terpineol (6,6%), citronelol (7,2%), geranilacetato (4,1%), etilbenzoato (3%), metilsalicilato (5,5%), geraniol (8,4%), bencílalcohol (5,2%), anisaldehído (2%), metileugenol (1,3%), *o*-cresol (1,2%), *m*-cresol (1,1%), eugenol (3,1%), acetileugenol (1,5%). El aceite esencial presenta aspecto límpido, color amarillo y fino olor aromático (Retamar, 1988).

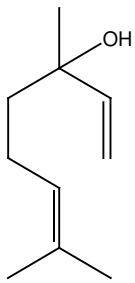
Hojas y tallos: escualeno, β -sitosterol, campesterol, estigmasterol, eicosanol, nonacosano ($C_{29}H_{60}$), tetratetracontano ($C_{44}H_{90}$) (Barcia *et al.*, 1999).

Corteza: taninos, glicósidos cianogenéticos, goma.

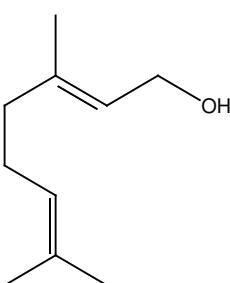
Semillas: ácido linolénico (54%), lectina (Martins, 2003).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Esta especie ha sido sujeta a muy pocos estudios farmacológicos hasta el momento. El tronco exuda una goma con propiedades similares a la *goma arábiga*. La infusión de hojas demostró un efecto contráctil arterial de manera dosis-dependiente en ratas antestesiadas, el cual fue prevenido por el anti-



linalol



geraniol

gonista alfa-adrenérgico *fenoxybenzamina* (Adrados *et al.*, 1997). El extracto etanólico de la parte aérea demostró una inhibición *in vitro* de algunos hongos fitopatógenos (Quiroga *et al.*, 2004). Por otro lado, se observó actividad citoprotectora a nivel gástrico-duodenal en ratones para el extracto del polen, en tanto en ratas produjo un retardo en la motilidad intestinal (Barcia *et al.*, 2002). Extractos de *A. caven* demostraron propiedades antioxidantes sobre el radical DPPH y actividad antimicrobiana moderada sobre algunos agentes patógenos intrahospitalarios

Toxicología - Efectos adversos

El polen de *A. caven* es considerado un importante alérgeno, responsable de varios casos de asma, rinitis y alergias cutáneas. El extracto crudo del polen no produjo irritación en piel de conejos. Por otro lado, las *proteasas* de tipo *cisteínicas* presentes en el extracto demostraron propiedades caseinolíticas. Es importante destacar que la determinación de actividad proteolítica de determinados agentes es una alternativa para la evaluación de daños en células epiteliales (Barcia *et al.*, 2002).

Contraindicaciones

No existe información al respecto. En vista de ello se desaconseja su empleo en el embarazo, hasta tanto obtener datos de inocuidad en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Burgstaller Chiriani, 1994).

Infusión: A partir de hojas y flores. Se colocan 2 cucharaditas por taza. Dosis: 2 tazas al día.

Decocción: Al 2 % a partir de las partes aéreas. En aplicación externa puede emplearse al 3 %.

Tintura: 20 gr de partes aéreas en 100 cc de alcohol de 60°. Administrar 2-4 cucharaditas al día.

Referencias

- Adrados H, Taira C, Wagner M, Gurni A. Análisis de extractos de *Ligaria cuneifolia* y de su hospedante *Acacia caven*. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-390.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la provincia de San Luis. Anales de Saipa. 1997; 15: 217-227.
- Arias M, Zampini I, Vattuone M, Islas M. Bioactivites of Acacia sp de Argentina. Biocell 2005; 29 (1): 55-111.
- Barbetti R. Plantas autóctonas. Buenos Aires: Del Plata, 1995.
- Barcia A, López de Ruiz C, Ardanaz R, Ruiz S. Estudio fitoquímico de *Acacia cavens* (Mol.) Mol. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-59.
- Barcia C, María O, Barberis S. Actividad biológica del extracto crudo del polen de *Acacia caven*. Trabajo presentado en el 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos, Argentina. 8-10 may 2002.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Di Lullo O. El Folklore de Santiago del Estero. Medicina y alimentación. Pub. Oficial del Gobierno de Santiago del Estero, 1944
- Doll U, Ibarra G, Muñoz M, Vogel H. Propagación generativa de *Acacia caven*, *Aristolochia chilensis*, *Buddleja globosa*, *Embothrium coccineum* y *Eucryphia glutinosa*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-53.
- Filipov A. Medicinal plants of the Pilagá of Central Chaco. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 181-193.
- Hilgert N. Plants used in home medicine in the Zenta River basin, Northwest Argentina. J Ethnopharmacol. 2001; 76: 11-34.
- Kiesling R. *Flora de San Juan*. Buenos Aires: Vázquez Mazzini, 1994.
- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles Rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Martins J, Santi-Gadelha T, Gadelha C, Marinho E, et al. Isolamento e purificação de lectina presente em sementes de *Acacia caven*. Pós-graduandos Depto. de Bioquímica e Biología Molecular. Abstract. 54º Congresso Nacional de Botânica. 3ª Reunião Amazônica de Botânica. Belém. 13-18 jul 2003.
- Murillo A. Plantes Médicinales du Chili. Paris: Lagny, 1889.
- Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina. Estudio etnobotánico en el departamento de Molinos, Salta. En: Farmacobotánica y Farmacognosia Argentina. 1980-1998. Buenos Aires: Científicas Argentinas, 1998.
- Quiroga E, Sgroi N, Selis A, Vattuone M. Antifungal activity of ethanolic extracts of argentine plants. Abstract FT-36. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. 20-23 maio 2004. Angra dos Reis, RJ, Brasil.
- Retamar J. Química y tecnología de los aromas naturales y sintéticos. Acad Nac Cs Ex Fís Nat. 1988; 3: 55-69
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Ediunc, Universidad Nacional de Cuyo, 2001.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.

Guaco

Nombre Científico: *Mikania periplocifolia* Hook. et Arn.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Sinonimia: *Mikania scandens* var. *periplocifolia*; *M. scandens* subsp. *paraguariensis* Malme; *M. scandens* var. *sagittifolia*; *M. araucana* Phil.; *M. auricularis* Gris.; *M. humilis* Kunth. ex Hieron; *M. niederleinii* Hieron.

Nombres populares:

Español: *guaco*, *guaco chico*, *enredadera de campo*, *huaco loconte*, *matacampo*, *tapa cerco*.

Portugués: *guaco*, *falso guaco*, *guaco de quintal*, *guaco verdadeiro*, *erva de cobra*, *erva de sapo*.

Guarani: *nakoyó*, *ysypó caty*, *ysyppó ysy*.



Resumen

Con el nombre de guaco se conocen varias especies del género *Mikania*, de las cuales se rescatan sus usos como expectorante y alexifármaco (antídoto frente a mordeduras de víboras), incluyendo a *M. periplocifolia* (Asteráceas) nativa de Argentina. Si bien comparte con *M. glomerata* (la especie más estudiada dentro del género) propiedades expectorantes y antitusivas a nivel popular, aún no existen estudios farmacológicos, clínicos y fitoquímicos que sustenten dichos usos medicinales.

Summary

Guaco is the common name for several species belonging to the genus *Mikania*. In Argentina, the most common species is probably *M. periplocifolia* (Asteraceae), mostly used in the treatment of respiratory ailments and as an anti-venom agent. Although this species shares some of its popular uses with *M. glomerata* (the most studied species within the genus), to-date no pharmacological, clinical or phytochemical studies have been performed in order to validate them.

Descripción botánica

Hierba trepadora perenne, voluble; tallos estriados; hojas ovado-cordiformes o triangulares, de 10 cm de largo, pecioladas, opuestas, glabras o semiglabras, con ápice agudo y margen irregularmente dentado; capítulos florales blanquecinos, dispuestos en inflorescencias cimosas o axilares, corimbiformes, con involucro de cuatro brácteas oblanceoladas y cuatro flores tubulosas, pentadentadas, bisexuadas en cada capítulo. El fruto es un aquenio negruzco, pentagonal, de 1,5 mm cubierto de pequeñas gotas viscosas, con papus blanco o cremoso (Marzocca, 1997; Ragonese y Milano, 1984).

el curso de algunos ríos. Se distribuye en el Paraguay (Deptos de Alto Paraguay, Central, Cordillera, Paraguarí, Hayes), sur de Brasil (Rio Grande do Sul), Uruguay (Colonia, Paysandú, Rivera, Rocha, Tacuarembó, 33 Orientales) y Argentina (Marzocca, 1997; Toursarkissian, 1980). En Argentina crece abundantemente en el nordeste argentino (Corrientes, Chaco, Jujuy, Santa Fe, Buenos Aires y Entre Ríos).

Agrotecnología de cultivo

No existen datos para esta especie. Sólo existe información agrotecnológica para *Mikania glomerata* Spreng en Brasil. La planta comúnmente vegeta en verano y otoño. Requiere suelos húmedos.

Distribución geográfica - Ecología

De las 450 especies que componen el género *Mikania*, 171 pertenecen al Brasil y 7 a la Argentina (Rejane Ritter y Waechter, 2004). La planta crece en bosques ribereños, sobre cercos y alambrados, y ocasionalmente formando camalotales flotantes en

Adulterantes

Con el nombre de gauco también se conocen las especies *M. cordifolia* (L. f.) Willd., *M. glomerata* Spreng; *M. amara* var. *guaco* Baker; *M. hirsutissima* DC.; *M. guaco* H.B.K., entre las cuales pueden existir

confusiones (Freire y Urtubey, 1999). En Argentina esta denominación también se asigna a otras especies tales como *M. micrantha*, *M. cynanchifolia* y *M. cordifolia* (Camargo *et al.*, 2007).

Historia

Existe muy poca información histórica relacionada con el empleo popular de esta especie. Es probable que los indígenas Guaraníes la hayan utilizado medicinalmente. Hieronymus la citó entre las especies con capacidad antiofídica (1882), siendo ello luego confirmado por Valeta (1935).

Partes utilizadas

Flores y hojas (Núñez y Cantero, 2000).

Usos etnomedicinales

Se emplea popularmente como expectorante, alexifármaco (frente a mordeduras de víboras y picaduras de insectos), febrífugo, antigotoso, diurético, sedante y antirreumático (Alonso Paz *et al.*, 1993; Bremer, 1994; Cabrera, 1963; Irmão, 1946). En Brasil, se indica principalmente en el tratamiento de afecciones respiratorias (Mors *et al.*, 2000).

Constitución química

Partes aéreas: saponinas, entre las cuales destaca la *mikanina* (Marzocca, 1997), lactonas sesquiterpénicas: *miscardenina*, y *mikanólido*, las dilactonas (novedosas) 3- β -hydroxy-11- β -H,13-dihidroisabelina, 11- β -H,13-dihidrodeoximikanólido y *mikaperiplocólido*, y tres nuevos derivados del *geranilnero* (Gutiérrez *et al.*, 1985). También se indica la presencia de *alcaloides* en la planta entera (Hnatyszyn *et al.*, 1976).

Camargo *et al.* (2007) han hecho una muy buena evaluación del aceite esencial de esta especie, en dos períodos estivales. En otoño se logró la identificación del 91,2% de los constituyentes presentes correspondiendo la fracción más abundante a hidrocarburos sesquiterpénicos, sobresaliendo por su concentración el *germacreno-D* y el γ -*cadineno*, sumando entre ambos el 35,2 % del total de la esencia.

De *M. periplocifolia* (primavera) se identificó el 90,3% del total de los constituyentes de la misma, observándose que la fracción más abundante corresponde

a los sesquiterpenos oxigenados, siendo su exponente más importante el *globulol* con un 17,9% del total de los constituyentes de la esencia; quedando como segunda en importancia por su cantidad, la fracción correspondiente a hidrocarburos sesquiterpénicos, en la que sobresale por su concentración el *germacreno-D* con un 5,7% del total.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los extractos ácidos de flores y hojas demostraron propiedades antifúngicas *in vitro* contra levaduras (Nickell, 1959) y dermatofitos, en especial frente a *Trichophyton rubrum* (Vivot *et al.*, 2001). Derivados del sesquiterpeno *mikanólido* (abundante también en *M. micrantha*) demostraron actividad antibacteriana frente a *Streptococcus beta-hemolítico grupo A* y *Staphylococcus aureus* (Facey *et al.*, 2010). También se observó actividad antioxidante *in vitro* en los extractos de las partes aéreas de *M. periplocifolia* (Martínez *et al.*, 2002) así como actividad antigotosa, por inhibición de la enzima xantino-oxidasa *in vitro* (Vivot *et al.*, 2002). En cuanto a sus reconocidas propiedades antiofídicas y expectorantes pregonadas por la medicina popular, las mismas podrían estar centradas en la presencia de *cumarinas* y *taninos* (tal como sucede en la especie relacionada *Mikania glomerata*), aunque aún no se han aislado estos compuestos activos de *M. periplocifolia* (Alonso, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

No se conocen.

Contraindicaciones

No está probada la inocuidad de la especie durante el embarazo y lactancia, por lo que se desaconseja su empleo en dichas circunstancias.

Formas Galénicas y Dosis Sugeridas

Infusión: al 1% (hojas). Como expectorante se emplean 4 g de hojas por taza. (Alonso Paz *et al.*, 1993; Alonso, 2004).

Decocción: Al 10% (hojas). (Alonso Paz *et al.*, 1993).

Jugo: Se obtiene exprimiendo la planta entera para ser aplicado sobre mordeduras de víboras.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario (SF): Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. *Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Montevideo: Fin de Siglo, 1993.
- Bremer K. Asteraceae. Cladistics and Classification. Portland (OR): Timber Press, 1994.
- Cabrera A (1963) *Compuestas. Flora de la Provincia de Buenos Aires*. Colección Científica INTA. 6: 443.
- Camargo F, Torres A, Ricciardi G, Agrelo de Nassiff A, Dellacassa E, Ricciardi A (2007) Essential oils composition of *Mikania periplocifolia* collected in different growing stages in Corrientes *Blacpm* 6(5): 234-6.
- Facey P, Peart P, Porter R (2010) The antibacterial activities of mikanolide and its derivatives. *West Indian Med J* 59(3): 249-52.
- Freire S, Urtubey E (1999) Compuestas Medicinales de la Provincia Fitogeográfica Pampeana. Claves para su Determinación e Iconografías. *Acta Farm. Bonaerense* 18: 283-294.
- Gutiérrez A, Oberti J, Kulanthaivel P, Herz W (1985) Sesquiterpene lactones and diterpenes from *Mikania periplocifolia*. *Phytochemistry* 24: 2967-2971.
- Hieronymus J (1882) Plantae diaforicae florae argentinae. *Bol. Acad. Cs, Córdoba* 4: 199-598.
- Hnatyszyn O, Rondina R, Coussio J (1976) Phytochemical screening of Argentine plants with potential pharmacological activity. *Planta Med.* 29: 234-240.
- Irmão A (1946) *Compositae. Flora do Rio Grande do Sul, Brasil*. Oficinas Gráficas do Imprensa Oficial. Porto Alegre.
- Martínez E, Cargnello R, Escalante A, Vivot E, Muñoz J, Zacchino S (2002) Actividad de once especies de la Flora Argentina como atrapadores de anión superóxido e inhibidores de xantino-oxidasa. Abstract P-69. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. 8-10 de Mayo de 2002.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Nickell L. Antimicrobial activity of vascular plants. *Econom Bot.* 1959; 13: 281-318.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del Sur de la Provincia de Córdoba. (Córdoba): Fundación Universidad Nacional de Río Cuarto, 2000.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. 2 ed. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Rejane Ritter M, Waechter J. Biogeografia do gênero *Mikania* no Rio Grande do Sul, Brasil. *Acta Bot Bras.* 2004; 18: 643-652.
- Toursarkissian M. *Plantas Medicinales de la Argentina*. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Valeta A. Botánica práctica. Plantas medicinales. 6 ed. Montevideo: Higiene y Salud, 1935.
- Vivot E, Muñoz J, Cruañes M, Cruañes M, et al. Actividad antifúngica in vitro de 13 especies de la flora de Entre Ríos contra cepas estandarizadas de dermatofitos y aislamientos clínicos de *Trichophyton rubrum*. VII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-77.
- Vivot E, de Dios Muñoz J, Cruañes M, Cruañes M, Bendersky D. Estudio de las actividades antifúngica y antigotosa de extractos vegetales de la flora de Entre Ríos. Resúmenes CDT Nº 27. Paraná (Argentina): Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UNER, 2002.

Guayaba

Nombre Científico: *Psidium guajava* L.

Familia: Myrtaceae.

Sinonimia: *Psidium pyriferum* L., *P. pomiferum* L., *P. sapidissimum* Jacq., *P. guayava* Raddi, *P. guava* Raddi, *Guaiava pyriformis* Gärtn., *Guajava pyrifera* (L.) Kuntze.

Nombres populares:

Español: *guayaba*, *guayabo*, *guajava*, *arazá* (Paraguay).

Portugués: *goiaba*, *goiabeira*, *dijamboé*, *araçá*.

Inglés: *guava*.

Otros: *guava*, *guayave*, *goyavier* (Francia), *guayaba* (Alemania) y *amrud* (India).



Resumen

Desde tiempos remotos el hombre ha reconocido que son muchas y muy variadas las propiedades medicinales y alimenticias de *Psidium guajava* (Myrtaceae) tanto en África, Asia tropical, como así también en las áreas tropicales del continente americano. El uso de las hojas como antidiarréico quizás sea el más difundido, lo cual llevó a que se realicen diversos estudios farmacológicos con el objeto validar dicho uso tradicional. Existen, además, cuantiosas investigaciones que intentan explicar su acción antimicrobiana, hipoglicemante, antiinflamatoria, hepatoprotectora, y sobre los sistemas respiratorio nervioso central. Los resultados en su conjunto no sólo hacen del guayabo una de las especies medicinales tropicales más estudiadas hasta el momento, sino que además la convierten en una planta de primordial importancia para la APS en diversas partes del mundo.

Summary

Psidium guajava (Myrtaceae), known by the vernacular name of *guayaba* or *guava*, has been widely recognized by mankind as a major edible and medicinal plant throughout Africa, Tropical Asia, Central and South America. The use of the leaves as an anti-diarrheic agent is probably the most widespread, and has prompted several pharmacological studies in order to validate this traditional use. Further research has also focused on the antimicrobial, hypoglycemic, anti-inflammatory, hepatoprotective, and central nervous system activity. Altogether, the results obtained not only suggest that *P. guajava* may be one of the most thoroughly studied medicinal plants native to the tropics, but have also made it a highly reputed and recognized agent with regards to primary health attention in several regions of the World.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto perenne, perteneciente a la familia de las Mirtáceas, caracterizado por presentar una altura variable, entre 3 y 7 metros; tronco de hasta 30 cm de diámetro, recubierto por una corteza marrón claro o gris-verdoso, que se desprende en delgadas escamas; hojas oblongas o elípticas, de 4 a 12 cm de largo por 3,5-4,5 cm de ancho, pubescentes, con nervaduras prominentes en el reverso; pedúnculos axilares con 1-3 flores pubescentes, con pétalos blancos de 1,5-2 cm y cáliz envolviendo la yema; lóbulos del cáliz de 1-1,5 cm unidos en el botón; y un fruto globoso o piriforme (*guayaba*), amarillo, de 3-6 cm de diámetro. (Desmarchelier C, Witting Schaus, 2000; Alonso, 2004).

Distribución geográfica - Ecología

Desde tiempos antiguos se ha naturalizado mas allá de su rango de distribución original, que probablemente se restringía a México, las Indias Occidentales o Perú. En América, desde el suroeste de los Estados Unidos a todo lo largo de México, América Central y las Antillas hasta las áreas tropicales de Sudamérica, y con fuerte presencia en la Cuenca del Río de la Plata, incluyendo el sur de Brasil, Paraguay, Uruguay, y el centro y nordeste de Argentina. También se menciona su presencia en la región andina del Perú. Ampliamente dispersa a través del cultivo en las regiones cálidas del Viejo Mundo. Desde el nivel del mar hasta los 2000 (-2500) m. En general, esta

especie está restringida a regiones subtropicales y tropicales del mundo. Florece durante todo el año. Los frutos son comestibles y algunas otras partes de la planta (corteza, hojas, flores, etc.) son usadas con propósitos medicinales.

En Argentina (Misiones principalmente) se conocen también con el nombre de *guayaba* a las especies *Psidium littorale* Raddi. ("arasá") y *P. luridum* (Spreng.) Burret ("arazá", "yva mirí"), con iguales indicaciones en lo atinente a la parte digestiva (Amat y Yajía, 1998).

Agrotecnología del cultivo

Debido a la importancia del guayabo como un árbol frutal, son numerosas las investigaciones realizadas en cuanto al cultivo y agrotecnología de la especie. En Avilán y Millán (1984) se presenta una excelente síntesis de las características del proceso. Indican que en relación al ciclo de vida productivo de la planta, la misma tiene una duración que oscila entre 20 y 40 años, iniciando la planta su primera producción entre los seis y diez meses, entrando en plena producción entre los 10 y 24 meses.

La fructificación empieza cuando la planta tiene dos o tres años en el campo y su producción aumenta rápidamente después del cuarto año. La distancia de plantación debe variar según la línea de producción (consumo fresco o industrial), el suelo y el clima. En general se sugiere plantar a 6 m x 4 m, distancias que equivalen a una densidad de 416 plantas/hectárea. Después de los 8-10 años deberá suprimirse un árbol cada dos.

Es una especie tropical que admite poda económica sistemática, ya que la poda en los árboles frutales tropicales constituye una de las prácticas con mayores posibilidades de mejorar la producción a corto plazo. En el Cuadro 2 se muestra la gran variación en los marcos de plantación empleados en el país y su incidencia relevante sobre los rendimientos. Se señala la necesidad de utilizar cultivares seleccionados, la propagación asexual y programas de control de plagas, entre otras prácticas, a objeto de elevar el nivel de producción.

Parte utilizada

Se reconoce como materia médica a las hojas y la corteza secas, aunque también se emplean en medicina los frutos y en menor medida la raíz. En general, y como en la mayoría de los casos de especies medicinales, se recomienda obtener las hojas de la especie cultivada, asegurando de esta manera la homogeneidad de la droga.

Historia

El uso medicinal de *P. guajava* se encuentra ampliamente difundido tanto en África, Asia tropical, como así también en el neotrópico. En su "Tratado de Fitomedicina" de Alonso (2004) se presenta una descripción amplia de su historia y sus usos, y se explica que, más allá del empleo alimentario, existen evidencias acerca del uso medicinal de las hojas de *guayaba* desde épocas precolombinas como astringente, antidiarreico y antisarnoso. Los antiguos indígenas de México le denominaron *xalxócotl* en idioma náhuatl que significa fruto duro-ácido (*xocotl*) y arenoso (*xalli*). La llegada de los europeos a América hizo despertar el interés en comercializar sus frutos. De esta manera portugueses y españoles llevaron semillas a otras colonias de Asia y África. En su trabajo, Alonso cita a Fernández de Oviedo y su obra "Historia General y Natural de las Indias" (1544), quien denominó como *guayaba* al fruto de este árbol tomando la denominación indígena *guaiava* o *walaba*. La *guayaba* fue utilizada también por el ejército libertador de Cuba durante la guerra de la independencia de ese país en el siglo XIX. Grosourdy en su obra "El Médico Botánico Criollo" publicada en 1864, hace referencia al empleo de esta planta contra las indigestiones, resfriados y enfermedades cutáneas. La primera publicación científica sobre las propiedades de la *guayaba* data de 1949 a partir de los trabajos de W. Colliére quien descubrió propiedades bactericidas del extracto acuoso.

En el siglo XVIII, el Padre Sánchez Labrador (1948) en su trabajo titulado "La Medicina en el Paraguay Natural" (1771-1776) hace referencia al uso medicinal del *guayabo* en la región guaranítica. Con respecto a las hojas, indica que son astringentes, vulnerarias, resolutivas, y se ponen en baños, además de curar los "fuegos intercutáneos" y la sarna. También describe las propiedades medicinales de la corteza, raíz y frutos.

Usos etnomedicinales

Son muchos y muy variados los empleos de las distintas partes de la *guayaba* en América y Asia tropical. Su uso más difundido es como antidiarreico, empleándose a tal fin la decocción de la corteza y/o hojas y/o frutos. Es así que se lo emplea en el nordeste de Argentina. También el jugo fresco. La decocción de las hojas es empleada en República Dominicana como antidiarreica, sedante y contra los vértigos (en este último caso asociado a *Allium sativum* y *Bunchosia glandulosa*). La decocción de los retoños foliares se emplea en Cuba contra los vómitos y resfriados. En la mayoría de los países la decocción de las hojas y la corteza se aplican, por

vía externa, en casos de enfermedades cutáneas y úlceras varicosas. Con menor frecuencia se emplea la decocción de las hojas, como hipoglucemiente, antitusiva, reguladora del ciclo menstrual, para aliviar cólicos hepáticos y abdominales, anginas, como antimicrobiano, antiinflamatorio, antiemético, antihelmíntico e hipocolesterolemante (Alonso, 2004). En Brasil le atribuyen propiedades hepatoprotectoras, antiséptica de infecciones orofaríngeas y como descongestiva en hemorroides. En Minas Gerais (Brasil) emplean la corteza del tronco por vía interna como estomáquico y en espasmos intestinales, mientras que por vía externa para el lavado de úlceras y en leucorrea (ducha vaginal). En el Amazonas brasileño Mors *et al.* (2000) indican que los brotes frescos de las hojas son utilizados en el tratamiento de la diarrea infantil. En infusión, también se lo recomienda como un antiinflamatorio bucal, en el tratamiento de la faringitis, en desórdenes hepáticos, digestivos y menstruales. La corteza es considerada astringente, y se indica en el tratamiento de la leucorrea, cólera, y las heridas externas. Los frutos inmaduros son antihelmínticos.

En Costa Rica recomiendan la decocción de las flores y corteza como emenagogo y antiamebiano. En Islas Canarias emplean la fruta seca en procesos hemorroidales. En Guatemala, más allá de los usos tradicionales, recomiendan la *guayaba* en diabetes (igual en Panamá), piodermitis, uretritis, asma, glositis y dermatopatías. En Colombia utilizan los cogollos y las hojas como tónicos capilares en casos de alopecia, en tanto las semillas tienen empleo como hipoglucemiantes. En algunas comunidades indígenas del Perú, mastican las hojas para calmar el dolor de muelas. En las comunidades de Karnataka (India) emplean infusiones orales con las hojas jóvenes trituradas, para reducir los efectos adversos de la *marijuana*. El jugo fresco lo recomiendan para tratar cefaleas y alergias en los niños (Cabieses, 1996).

Desmarchelier y Witting Schaus (2000), haciendo referencia a varios autores, mencionan su uso medicinal entre varios grupos étnicos de la región, incluyendo los Cofán, Quechua, Siona, y Shuar en el Ecuador, Chacobo en Bolivia y Bora en el Perú. Los Tikuna en Colombia utilizan la decocción de las hojas para tratar diarreas, mientras que los Ese'eja en Perú y Bolivia le atribuyen propiedades astringentes a la infusión de la raíz y a las hojas. Las hojas también pueden ser masticadas para el tratamiento del escorbuto. Gracias al amplio reconocimiento de su uso como agente antidiarréico, el Tratado de Cooperación Amazónica la menciona como una de las principales plantas medicinales de la región amazónica (Anónimo, 1994).

Otros usos

Desde el punto de vista alimenticio, los frutos frescos, cocidos o en jalea son comestibles. La pectina de los frutos es muy útil para hacer jaleas. Separando la pulpa, se utilizan los llamados "cascos de guayaba" para preparar deliciosos postres. El aceite esencial de las hojas o las semillas, debido a la presencia de *eugenol*, se emplea como saborizante aromático. En Venezuela preparan una bebida astringente con las frutas y hojas, conocida como *guarapo*. En Seychelles preparan con los frutos una bebida alcohólica conocida como *lepire*. En Brasil preparan la *goiabada*, partiendo de un puré del fruto (separando las semillas) y cocinándolo a fuego lento (con o sin azúcar) hasta que tome punto (Cabieses, 1993).

La corteza de *guayaba* (de fuerte consistencia y resistencia) se utiliza para construir cabos de herramientas agrícolas, mangos de instrumentos musicales, en mueblería y como fuente de combustible. Su color amarillento-amarronado se recomienda para teñir sedas y algodón. La alta concentración en taninos permite su empleo para curtir pieles. En agronomía emplean la *guayaba* como sombra para cubrir cafetales (Alonso, 2004).

Constitución química

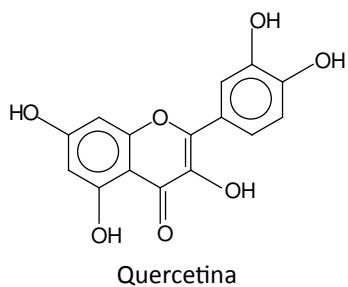
Hojas: Taninos (9-10%), aceite esencial (0,1-0,3%) rico en *cariofileno*, *nerolidiol*, *b-bisaboleno*, *aromadendreno*, *p-selineno*, *a-pineno* y *1,8-cineol*; triterpenoides ácido *guajavanoico*, *obtusinina*, ácido *goreishico*, *psiguaninas A-D*, ácido *oleánico*, ácido *ursólico*, ácido *catecólico*, ácido *guayavólico*, ácido *maslínico*, ácido *elágico*, *β-sitosterol*, flavonoides (*quercetina-3-O-alfa-L-arabinosa* = *avicularina*, *quercetina-3-O-beta-d-glucósido*, *quercetina-3-O-beta-d-galactósido*, *quercetina-3-O-beta-L-ramnósido* y *quercetina-3-O-gentiobiósido*, *quercetina-3-O-α-arabinopiranósido* = *guayaverina*; *morin-3-O-alfa-L-lixopiranósido*, *morin-3-O-alfa-L-arabinopiranósido*). Por cromatografía HSCCC (High-Speed Counter-Current Chromatography) se han identificado en el extracto crudo de las hojas los flavonoides hiperósido, isoqueritrina, reinoutrina, quercetina-3-O-beta-D-arabinopiranósido, quercetina-3-O-alfa-L-arabinofuranósido y 2,4,6-trihidroxi-3,5-dimetilbenzofenona 4-O-(6''-O-galoil)-beta-D-glucopiranósido (Zhu *et al.*, 2013). (Hui y Artur, 1955; Lozoya *et al.*, 1994; Meckes *et al.*, 1996; Soares *et al.*, 1997; Begum *et al.*, 2002; Shao *et al.*, 2012). Metwally *et al.* (2009) mencionan la presencia de los flavonoides *quercetina*, *quercetina-3-O-α-L-arabinofuranósido*, *quercetina-3-O-β-D-glucósido*, *quercetina-3-O-β-D-galactósido*, y *quercetina-3-O-β-D-arabinopiranósido*, este

último aislado por primera vez en la especie.

Raíz: Taninos (10-20%), leucocianidinas, esteroles, cumarinas (amritósidos, ácido gálico).(Duke, 1992).
Flor: Cumarinas, flavonoides (guayaverina, aviculicina, quercentina, quercentina-3-arabinósido), ácido oleánico (triterpeno).(Gupta y Espósito Avella, 1988; Duke, 1992).

Fruto: Ácido cinamoico (0,4 mg/k), ácido-3-hexenoico (0,2 mg/k), polifenoles, taninos, terpenos, glucósidos esteroidales (saponinas, bufadienólidos, cardenólidos), antraquinonas, pectina (ácido-d-galacturónico, d-galactosa y l-arabinosa) y abundante ácido ascórbico (en ocasiones llega a los 400 mg/100 g de pulpa) (Duke, 1992; Suntornsuk *et al.*, 2002). También se identificaron tres nuevos compuestos con estructura sesquiterpénica (Fu *et al.*, 2010), y dos nuevas benzofenonas glicosiladas en el fruto (Shu *et al.*, 2010).

Corteza: taninos elágicos (12-30%) conformados por casuarinina, estauquicerina, estrictinitinina, hexa-HO-difenilglucosa, casuarina. (Gupta y Espósito Avella, 1992; Duke, 1992)



Composición alimentaria

Cada 100 g del fruto contiene: calorías 69; agua 80,6%; *proteínas* 1%; grasas 0,4%; *hidratos de carbono* 17,3%; fibra 5,6%; cenizas 0,7%; *calcio* 15 mg; *fósforo* 24 mg; *hierro* 0,7 mg; *sodio* 4 mg; *potasio* 291 mg; *caroteno* 75 ug; *tiamina* 0,05 mg; *riboflavina* 0,04mg; *niacina* 1,10 mg y *ácido ascórbico* 132 mg (Duke y Atchley, 1986; FAO, 1987). Cada 100 g de hoja seca hallamos *proteínas* (11,7%), *grasas* (8,7%); *carbohidratos* (71,9%), fibra (16,1%); *cenizas* (7,7%); *calcio* (1340 mg) y *fósforo* (160 mg). El jugo fresco de *guayaba* provee 80,1 mg/100 g de vitamina C, de acuerdo al método de titulación volumétrico con yodo (Suntornsuk *et al.*, 2002).

Farmacodinamia

El empleo de las hojas de *P. guajava* como antidiarreico en varias regiones del mundo llevó a que se realicen diversos estudios farmacológicos con el objeto validar dicho uso tradicional. Existen, además, otros estudios farmacológicos que intentan explicar

su acción hipoglicemiante, antiinflamatoria, hepatoprotectora, y su actividad sobre los sistemas respiratorio y nervioso central. Gutierrez *et al.* (2008) publicaron un relevamiento exhaustivo de la literatura científica para esta especie. Los estudios más importantes se resumen a continuación:

Actividad antidiarreica y espasmolítica: Quizás el estudio más antiguo realizado para la determinación de la actividad antidiarreica en *P. guajava* sea el de Lutterodt (1989). En el mismo se observó que el extracto metanólico inhibía la secreción gástrica intestinal de *acetilcolina* en el intestino aislado del cebayo, mecanismo que propuso para explicar el efecto antidiarreico, y postuló que la *quercetina*, principal flavonoide del extracto, podría ser la responsable del efecto. Algunos años más tarde (1992), el mismo autor realizó sobre ratas un estudio *in vivo* para determinar el efecto anti-secretor de un extracto acuoso de las hojas sobre la tasa de secreción del intestino delgado. Utilizó *morfina* como droga estándar de referencia, mientras que indujo la secreción gástrica utilizando *Microlax®*. En ambos casos (morfina y extracto) observó un efecto antidiarreico en forma dosis-dependiente, y una inhibición de la secreción gástrica igual a 65% para una dosis de 0.2 ml/kg de extracto acuoso fresco, equivalente a 0.2 mg/kg sulfato de morfina. En base a los resultados obtenidos, concluyó que la actividad antidiarreica podría deberse, al menos en parte, a una inhibición en la secreción acuosa por parte del intestino, fenómeno que ocurre durante los procesos de diarrea y cólera.

Ya en 1994, y con el objeto de comprender los mecanismos de acción de la *guayaba*, se demostró que el extracto metanólico de la hoja y en la infusión de uso popular, existen cinco heterósidos derivados de la *quercetina*, los cuales se hidrolizan en el tracto digestivo, liberándose la *quercetina*, que sería el principio activo inhibidor de la motilidad intestinal y antiespasmódico (Lozoya *et al.*, 1994). En forma paralela, se demostró que la *quercetina* actúa localmente como antagonista del Ca^{2+} , inhibiendo su incorporación en la fibra muscular lisa intestinal, lo que se traduce en una disminución temporal del peristaltismo. Este mecanismo explica, igualmente, la acción espasmolítica intestinal de la *quercetina* al bloquear el flujo de iones de Ca^{2+} en la fibra muscular intestinal previamente contraída con diversos agentes (Morales *et al.*, 1994; Morales y Lozoya, 1994).

Un estudio más reciente también respalda la idea de que la *quercetina* sería el principio activo que confiere la actividad antidiarreica a *P. guajava*. Zhang et al. (2003) observaron que la *quercetina* obtenida de

las hojas inhibe las contracciones *in vitro* de ileum de cobayo así como también las contracciones peristálticas del intestino delgado en ratones (*in vivo*). También determinaron que la *quercetina* inhibe la permeabilidad de los capilares abdominales. Los resultados en conjunto indican un posible mecanismo de acción antidiarreica de la planta. Sin embargo, otro estudio preliminar indica que la *quercetina* podría no ser el único componente con actividad espasmolítica en *P. guajava*. En efecto, un triterpenoide, el *ácido asiático*, aislado de las hojas de esta especie, también mostró actividad espasmolítica (10–500 mg/ml) en forma dosis-dependiente en un ensayo realizado en yeyuno de conejo aislado (Beguma et al, 2002).

Existen, además, otros estudios farmacológicos que intentan confirmar el efecto antidiarreico de la hoja de *P. guajava*, aunque estos no ponen énfasis en la identificación de los principios activos o los mecanismos de acción. Por ejemplo, Almeida et al. (1995) demostraron que el extracto acuoso de las hojas incrementa la absorción de agua en el intestino de ratones, reduciendo además la secreción intestinal. En otro estudio realizado por Olajide et al. (1999), se observó una reducción significativa y dosis-dependiente de la motilidad intestinal en ratas pre-tratadas con un extracto metanólico de las hojas de *P. guajava* (50-200 mg/kg). Los efectos observados fueron similares a aquellos obtenidos con *atropina* (1 mg/kg) utilizada como estándar. También se observó una inhibición de la diarrea inducida con aceite de castor.

Gutiérrez Gaitén et al. (2000) confirmaron los efectos antidiarreicos de la *guayaba* en un estudio pre-clínico realizado en ratones. El mismo se realizó para una suspensión oral preparada sobre la base de las hojas y a las dosis de 3, 6 y 9 mg/kg. Asimismo, se menciona la actividad espasmolítica *in vitro* del extracto acuoso de las hojas en modelo de ileon aislado de cobayo (1mg/ml) (Lozoya et al, 1990). En otro estudio preclínico más reciente (Lin et al., 2002) se evaluaron los efectos antidiarreicos de los extractos acuoso y metanólico de las hojas. Para ello se utilizaron diferentes modelos experimentales. En general se observó una reducción significativa en la frecuencia y volumen fecal en animales tratados con los extractos, observándose una inhibición de 66% para el extracto metanólico y de 62% en el caso del extracto acuoso. Asimismo, se observó una reducción del 29% en la motilidad intestinal en animales tratados con el extracto metanólico, y de un 47% en el grupo de animales tratados con el extracto acuoso.

En estudios pre-clínicos recientes, Ojewole et al. (2008) observaron que el extracto acuoso (50-400

mg/kg p.o.) produce una inhibición dosis-dependiente y significativa ($P<0.05-0.01$) de la diarrea inducida con aceite de castor en ratas y ratones. El tratamiento también inhibió el tránsito digestivo, y produjo una demora en el tiempo de vaciamiento gástrico. Los resultados fueron similares a los observados para las sustancias de referencia *atropina* (1 mg/kg, p.o.) y *loperamida* (10 mg/kg, p.o.). El extracto también inhibió en forma significativa ($P<0.05-0.01$) las contracciones espontáneas en duodeno aislado de conejo. La acción espasmolítica descripta fue posteriormente confirmada en tejidos aislados de útero murino, en los cuales las contracciones fueron inducidas por *acetilcolina* (0.5-8.0 microg/ml), *oxitocina* (0.5-4.0 microU), *bradiquinina* (2.5-10 ng/ml), *carbachol* (0.5-8.0 microg/ml) y *cloruro de potasio* (10-80 mM) (Chiwororo et al., 2009).

Lu et al. (2010) observaron que la acción antidiarréica estaría concentrada en la fracción compuesta por los glicósidos de *quercetina*, mientras que Birdi et al. (2010), en busca de un posible mecanismo de acción, observaron que la decocción de la hoja de *guayaba* posee actividad antibacteriana frente a *Shigella flexneri* y *Vibrio cholerae*. Observaron que, en cultivos de células HEp-2, el extracto disminuye la producción de toxinas bacterianas, inhibe la adherencia de *E. coli* a las células, y reduce la capacidad invasiva de *E. coli* y *S. flexneri*. La *quercetina*, utilizada como estándar, no demostró actividad antibacteriana ni afectó la actividad de las enterotoxinas. Sin embargo, el flavonoide redujo la capacidad invasiva de ambas bacterias.

En base a los resultados obtenidos en estudios pre-clínicos, se llevaron a cabo tres estudios clínicos con el objeto de determinar los efectos antidiarreicos de las hojas de *P. guajava* en el hombre. Wei et al. (2000) publicaron una investigación sobre su utilidad en la clínica, más específicamente en el tratamiento de la enteritis por Rotavirus en niños. En el mismo observaron que la recuperación de los pacientes en tres días de tratamiento fue más rápida (87%) en comparación con el grupo control (58%). Por otra parte, la disminución en el contenido en Na^+ y glucosa en las heces y la conversión negativa del antígeno del rotavirus humano (HRV) ocurrieron en menos tiempo que en el grupo control. En otra investigación clínica Lozoya et al. (2002) llevaron a cabo un estudio randomizado y a doble ciego en humanos con el fin de determinar los efectos antiespasmódicos de un extracto estandarizado en *quercetina*. A través del mismo evaluaron la seguridad y eficacia de la droga suministrada por vía oral utilizando cápsulas de 500 mg a cada 8 hs. en un grupo de 50 pacientes. Los resultados obtenidos indican

que el tratamiento reduce en forma significativa la duración de los espasmos abdominales, sin producir efectos secundarios de importancia.

También cabe destacar un estudio realizado por Echemendia y Morón (1997), quienes observaron que la tintura de la hoja (20%) (20g/ml de etanol 70% v/v), disuelta en 30 ml de agua (10 ml/c/8 hs.), administrada por vía oral a pacientes que presentaban síntomas de diarrea aguda simple, generó un aumento significativo del número de altas a las 24, 48 y 72 hs, con relación al control. En Cuba se llevó a cabo otro estudio con la misma tintura administrada por vía oral a ratones machos (200, 400 y 800 mg de droga/kg) disminuyendo de forma significativa, y de manera dosis-dependiente, el tránsito intestinal (Morón et al (1999).

En síntesis, los estudios pre-clínicos y clínicos hasta aquí mencionados respaldan la posibilidad de que las hojas de *P. guajava* sean utilizadas formalmente en medicina como medicamento antidiarreico, por su acción espasmolítica y antisecretora. El mecanismo de acción estaría dado por la presencia de *quercetina*, la cual se libera por hidrólisis de sus heterósidos en el tracto digestivo, y actuaría como antagonista de Ca²⁺ en el músculo liso intestinal.

Acción antimicrobiana: Son numerosos los estudios antimicrobianos realizados en *P. guajava*. Misa et al. (1979) observaron actividad antimicrobiana *in vitro* en el extracto acuoso frente a los siguientes microorganismos: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Sarcina lutea*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus albus* y *S. aureus*. En 1993, Cáceres et al. demostraron que la tintura de hoja es inactiva *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae* y *Vibrio cholerae*. En otro estudio (1997), Rabe y Van Staden utilizaron los métodos de agar de difusión y dilución con el fin de estudiar la actividad de los extractos acuoso y metanólico de las hojas. En el mismo se observó actividad frente a *Staphylococcus aureus* (0.52 y 1,20), *S. epidermidis* (0.33 y 0,45) y *Bacillus subtilis* (0.26 y 0,28). En cambio, no se observó actividad para *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. De modo similar, Biswas et. al. (2013) hallaron actividad inhibitoria de los extractos etanólico y metanólico de las hojas, frente a *S. aureus* y *B. cereus*, pero no observaron actividad frente a los gérmenes Gram negativos *E. coli* y *Salmonella enteritidis*. En un trabajo realizado por el grupo de investigadores TRAMIL, Martínez et al. (2000a) demostraron que el extracto hidroalcohólico (40%) de hoja seca (107 mg/ml), en modelo de difusión de agar, inhibe *in vitro* a *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, y *C. albicans*.

Otro trabajo efectuado con el extracto acuoso, metanólico y clorofórmico de las hojas demostró ser

activo frente a *S. aureus* y *Streptococcus beta-hemolyticus* (grupo A) (Jaijarj et al., 1999). En el mismo año se confirmó que el extracto acuoso de las hojas posee una elevada actividad antimicrobiana frente a *S. aureus*, mientras que en *Streptococcus pyogenes* y *S. epidermidis* sólo se observó actividad moderada. Asimismo, la actividad del extracto fue menor en *Salmonella typhimurium* y *Pseudomonas aeruginosa*, y nula en *Serratia marcescens* y *Proteus vulgaris* (Gnan y Demello, 1999).

Silva dos Fernández Vieira et al. (2001) demostraron que el extracto etanólico de las hojas posee actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* y *E. coli*, dos microorganismos involucrados en los procesos de diarrea. Los extractos acuoso y acetónico, en cambio, mostraron una actividad antimicrobiana reducida. Por otro lado, y en forma paralela a un estudio preclínico para determinar la actividad antidiarreica en extractos de las hojas (Lin et al., 2002), se estudió la actividad antimicrobiana *in vitro* de un extracto metanólico frente a algunos microorganismos que participan en dicho proceso. Los resultados obtenidos indican que el extracto produce una inhibición significativa en el crecimiento de *Salmonella* spp., *Shigella* spp. (*S. flexneri*, *S. irchow* y *S. dysenteriae*) y *E. coli*. También se observó que los extractos metanólico y acuoso de la corteza poseen actividad antimicrobiana *in vitro* frente a los siguientes microorganismos: *B. subtilis*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, y *E. coli*. Si bien la mayor actividad se observó en el extracto metanólico, el extracto acuoso también demostró efectividad, aunque en menor medida, confirmando así el uso tradicional de la planta (Abdelrahim et al., 2002). En el mismo año Carvalho et al. (2002) publicaron una investigación *in vitro* utilizando el método de difusión en disco de papel. A través del mismo midieron el efecto de los extractos hidroalcohólicos de hojas y tallo en bacterias Gram-negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Shigella* spp, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Salmonella* spp). También determinaron los valores de CIM en medio sólido. Observaron que, a excepción de *Klebsiella* spp, todas las bacterias mencionadas fueron inhibidas por ambos extractos estudiados. El extracto de las hojas presentó mayor actividad para *Salmonella* spp (17,3mm) mientras que el extracto del tallo fue más activo para *Proteus* spp (18,3mm). Las CIM variaron entre 1,8 y 2,4 mg/mL en el extracto de las hojas y entre 1,2 y 2,4 mg/mL para el extracto del tallo. Para *Shigella* spp y *P. aeruginosa*, la CIM para el tallo fue 1,2 mg/mL. No se observaron diferencias significativas entre los dos tipos de extractos en ninguno de los casos. En años recientes se realizaron varios estudios que confirmaron la actividad antimicrobiana de *P. gua-*

java frente a una amplia gama de microorganismos. Por ejemplo, Mahfuzul *et al.* (2007) estudiaron la actividad de los extractos en 21 cepas patógenas para el sistema digestivo incluyendo *Listeria monocytogenes* (cinco cepas), *S. aureus* (cuatro cepas), *E. coli* O157:H7 (seis cepas), *S. enteritidis* (cuatro cepas), *Vibrio parahaemolyticus*, *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *Alcaligenes faecalis*, y *Aeromonas hydrophila* (dos cepas). La actividad antimicrobiana fue mayor frente a los microorganismos Gram-positivos que frente a los Gram-negativos, a excepción de *V. parahaemolyticus*, *P. aeruginosa*, y *A. hydrophila*. No se observó actividad frente a *E. coli* O157:H7 y *S. enteritidis*. También se observó actividad frente a distintas cepas multi-resistentes de *S. aureus* en los extractos acuosos y orgánicos (Anas *et al.*, 2008), mientras que la decocción de las hojas inhibió el crecimiento de los microorganismos causantes de la placa dental *Streptococcus sanguinis*, *S. mitis* y *Actinomyces* sp (Fathilah *et al.*, 2009). Dhiman *et al.* (2011) demostraron que el extracto metanólico posee actividad frente a *E. coli* con una concentración inhibitoria mínima de 0.78 µg/ml, concentración bactericida mínima de 50 µg/ml, y también actividad antifúngica con un concentración inhibitoria mínima de 12.5 µg/ml. Los principios activos fueron identificados como flavonoides, esteroides y taninos.

Con el objeto de establecer la identidad química de algunos de los principios activos antimicrobianos presentes en *P. guajava*, Arima y Danno (2002) aislaron cuatro compuestos de las hojas, incluyendo dos flavonoides glicosilados, *morina-3-O-alfa-L-lixopiranósido* y *morina-3-O-alfa-L-arabopiranósido*, y dos flavonoides conocidos, la *guaijavariana*, *avicularina* y la *quercetina*. Ambos flavonoides glicosilados mostraron valores de CIM = 200 µg/ml en *Salmonella enteritidis*, y de 250 µg/ml y 300 µg/ml en *Bacillus cereus*, respectivamente. Un estudio reciente sugiere que los flavonoides *quercetina*, *quercetina-3-O-α-L-arabinofuranósido*, *quercetina-3-O-β-D-arabinopiranósido*, *quercetina-3-O-β-D-glucósido* y *quercetina-3-O-β-D-galactósido* serían los responsables de la actividad antimicrobiana en *P. guajava* (Metwally *et al.*, 2009). También los taninos jugarían un rol importante, presentando una concentración inhibitoria mínima (CIM) cercana a 100 µg/ml, siendo dicho guarismo algo inferior al demostrado por cloranfenicol y tetraciclina ((Hui y Arthur, 1955; Nickel, 1959; Berdy *et al.*, 1982), Lutete *et al.*, 1994).

A nivel micótico, el extracto hidroalcohólico de las hojas de *P. guajava* presentó una actividad inhibitoria importante frente a distintas cepas de *Candida*, con los siguientes valores de CIM: 15.6 µg/ml (*Candida krusei*), 62.35 µg/ml (*C. parapsilosis*), y 15.6 µg/ml (*C. tropicalis*). Estos resultados concuerdan con un estudio anterior realizado por Cáceres *et al.* (1991) en el cual se observó actividad contra *C. albicans* y *Epidermophyton floccosum* para el extracto acuoso de las hojas (Holetz *et al.*, 2002)

En cuanto a la actividad antiamebiana de *P. guajava*, Tona *et al.* (1998) observaron actividad *in vitro* en las decocciones de las hojas y corteza. Si bien la primera solo mostró una acción moderada (CIM = 62.5 µg/ml), el extracto de la corteza fue más efectivo que el de las hojas, con una CIM = 7.81 µg/ml. Sin embargo, los valores observados para *metronidazol*, una droga utilizada como referencia, fueron mucho mayores a los extractos estudiados (CIM = 62.5 µg/ml). Por su parte la infusión de las hojas exhibió actividad inhibitoria *in vitro* contra *Trichomonas vaginalis*, en cuyo caso tendría ingerencia el ácido psidiólico el cual en diferentes ensayos demostró actividad antiprotozoaria (Morales, 1990). En pacientes afectas de trichomoniasis vaginal la administración de un supositorio elaborado con extracto alcohólico de hojas de *guajaba* aplicado una vez al día durante 15 días, produjo efectos beneficiosos similares al fármaco de referencia *metronidazol* (Martínez, 1993).

Cabe destacar que el extracto diclorometánico (apolar) de las hojas demostró actividad *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* con una Cl₅₀ de 10-49 µg/ml. En tanto la fracción polar (metanólica) registró una Cl₅₀ de 50-99 µg/ml (Weenen *et al.*, 1990). En otro ensayo el extracto acuoso de hojas y tallo de *guayaba* evidenció actividad antiparasitaria *in vitro* frente a *Giardia lamblia* de manera superior al control con tinidazol (Ponce Macotella *et al.*, 1994), mientras que un extracto de las hojas de *guayaba* evidenció actividad antiamebiana *in vitro* frente a *Entamoeba histolytica* con una MAC<10 µg/ml (Tona *et al.*, 2000). Finalmente, el té de hojas de *guayaba* ha demostrado ejercer un efecto antiviral frente al virus de la influenza A (H1N1), pudiendo ser activo *in vitro* frente a las formas resistentes virales al *oceltamvir* (Sriwilaijaroen *et al.*, 2012).

Acción sobre el sistema nervioso central: En un estudio TRAMIL (Gupta y Espósito Avella, 1988) se informa que el extracto hidroalcohólico (80%) de hoja, obtenido por percolación y desgrasado con éter de petróleo, vía oral en ratón (50, 100 y 300 mg/ml) y empleando el modelo de actividad motora por medición de los desplazamientos horizontales, provocó una disminución significativa ($p<0.001$) dosis dependiente de la actividad motora, la cual se mantuvo durante los 90 minutos siguientes de la administración. En el mismo año, Lutterodt y Male-

que (1988) estudiaron el efecto de una fracción no polar de un extracto metanólico de las hojas de *P. guajava* sobre la actividad locomotora en ratones. Tanto la administración oral como intraperitoneal de la fracción indujeron efectos narcóticos, incluyendo catalepsia, analgesia, exoftalmosis, y una reducción en la frecuencia respiratoria.

Meckes *et al.* (1996) aislaron dos sesquiterpenoides con propiedades depresoras del sistema nervioso central, que podrían ser los responsables de los efectos descriptos. El óxido de cariofíleno y el β -selineno, obtenidos de un extracto hexánico, potenciaron el sueño barbitúrico y aumentaron la resistencia a las convulsiones inducidas por leptazol al ser inyectados intraperitonealmente en ratones. En un estudio posterior (Shaheen *et al.*, 2000) se observó que los extractos hexánico, acetato de etilo y metanólico de las hojas (20, 100, 500 y 1250 mg/kg) producen efectos antinociceptivos en distintas pruebas de analgesia en ratones. También se observó una prolongación del tiempo de sueño inducido con pentobarbitona. Sin embargo, no se detectaron cambios en la coordinación locomotora, actividad locomotora o en los niveles de exploración. Se observó la mayor actividad en el extracto acetato de etilo, seguido por el extracto hexano.

Acción antiinflamatoria y analgésica: Se observó actividad antiinflamatoria *in vivo* en un extracto metanólico de las hojas (Olajide *et al.*, 1999). El efecto se verificó en edema plantar inducido con *caragenina* en ratones, resultando ser dosis-dependiente. Asimismo, a una dosis de 200 mg/kg de extracto se observó una actividad analgésica similar a la observada para 150 mg/kg de ácido acetil-salicílico. El extracto también mostró una marcada actividad antipirética, comparable a la observada por tratamiento con *indometacina* (5 mg/kg). Finalmente, se observó que el extracto posee actividad depresora del SNC, la cual se midió en función de la potenciación del tiempo de sueño inducido por *fenobarbitona*. Ojewole (2006) demostró que el extracto acuoso de las hojas (50-800 mg/kg, i.p.) inhibe en forma dosis-dependiente la inflamación (edema) inducida con albúmina de huevo en ratas, utilizando *Diclofenac* (100 mg/kg, i.p.) como droga de referencia. Administrado en la misma dosis, el extracto también mostró actividad analgésica en ensayos de estrés térmico y químico, y utilizando *morfina* (10 mg/kg, i.p.) como droga de referencia. Dutta y Das (2009), por otro lado, también observaron que el extracto etanólico actúa sobre la inflamación aguda (edema plantar inducido con *caragenina*), sub-crónica (método de granuloma), y crónica (artritis inducida con adyuvante de Freund) en ratones. En cuanto al me-

canismo de acción, un estudio reciente indica que el extracto podría ejercer su actividad antiinflamatoria vía inhibición de las enzimas *prostaglandina endoperóxido H sintetasas* - una vía de acción también observada en la actividad anti-proliferativa en células tumorales – y que la misma podría deberse a la presencia del flavonoide *quer cetina* (Kawakami *et al.*, 2009).

Acción sobre el sistema respiratorio: En un estudio farmacológico realizado por Jaiarj *et al.* (1999) se evaluó el efecto antitusivo de un extracto acuoso de las hojas, suministrado por vía intraperitoneal, en cobayos y ratas. A una dosis de 2 y 5 g/kg, p.o. se observó una disminución de 35% y 54%, respectivamente, en la frecuencia de tos inducida por *capsaicina* en aerosol. En presencia de dextrometorfano (3 mg/kg), utilizado como control positivo, la reducción fue de 78%. Un experimento realizado en músculo aislado de la tráquea mostró que el extracto estimula en forma directa la contracción muscular, además de actuar en forma sinérgica con la *pilocarpina*. En este caso la *atropina* actuó como un elemento antagonista. En un estudio reciente se observó que el extracto etil-acetato de las hojas posee actividad antialérgica *in vitro* en mastocitos murinos RBL-2H3, y que la misma podría deberse a un incremento en la producción de citoquinas ante la presencia del agente alergénico IgE (Han *et al.*, 2011).

Acción hipoglucemiante: Si bien existen estudios en este campo, la mayoría fueron realizados para los frutos y los resultados son dispares. Por un lado se observaron efectos hipoglucemiantes para el jugo del fruto administrado intraperitonealmente (1 g/kg) en ratones con diabetes inducida, aunque los mismos fueron menores que los observados para *clorpropamida* y *metformina*, utilizados como estándares (Chen y Yang, 1983). En otra investigación similar no se observó un descenso de glucemia en conejos a los cuales se les suministró el jugo del fruto por vía intragástrica (Roman Ramos *et al.*, 1995). Los estudios realizados con cáscara del fruto tampoco son concluyentes ya que por un lado, su consumo demostró efectos hiperglucemiantes en ratas experimentales (Rai *et al.*, 2007), mientras que por el otro se observaron efectos hipoglucemiantes (Rai *et al.*, 2009). El mecanismo de acción tampoco está del todo definido ya que estudios posteriores no revelaron cambios en los niveles plasmáticos de *insulina* (Maruyama *et al.*, 1985).

Estudios clínicos efectuados en humanos demostraron que el jugo reduce las cifras basales de glucemia en voluntarios sanos y en diabéticos tipo II o no

insulino-dependientes (Handa y Chawla, 1989). En una investigación reciente realizada en ratas (Huang *et al.*, 2011) se observó que el consumo del fruto protege los tejidos pancreáticos (incluyendo células β) del daño oxidativo a los lípidos y ADN, inhibe la expresión de la proteína factor-kappa B pancreática nuclear, y estimula la actividad de las enzimas antioxidantes *superoxido-dismutasa*, *catalasa* y *glutatión peroxidasa*, todo lo cual indica que la actividad antioxidante jugaría un papel fundamental. De igual modo, los triterpenoides de las hojas de *guayava* demostraron ejercer efectos nefroprotectores en ratas diabéticas bajo inducción de *estreptozotocina* (Kuang *et al.*, 2012). También ejercieron protección renal extractos del fruto en un mismo modelo animal (Lin y Yin, 2012).

Con respecto a los ensayos realizados en hojas, se observó que los extractos etanólico, acuoso y butanólico reducen los niveles de *glucosa* en plasma y mejoran la tolerancia a la *glucosa* en ratas diabéticas aloxanizadas en dosis de 200 mg/kg (Ivorra *et al.*, 1979), además de bloquear la lipólisis inducida por *adrenalina* en células grasas del tejido adiposo del epidídimos de ratas (Mafugama *et al.*, 1985). En ratas normales y con diabetes inducida con *estreptozotocina*, la administración oral aguda de un extracto de *guayaba* (50-800 mg/kg, p.o.) causó un efecto hipoglicemiante significativo ($p < 0.05-0.001$) comparado con la *clorpropamida* (CPP; 250 mg/kg, p.o.), un hipoglucemiantre oral utilizado como droga de referencia (Ojewole, 2005). En cuanto a los mecanismos de acción, un estudio realizado en ratones diabéticos sugiere que el extracto hidrosoluble actuaria por inhibición de la enzima *alfa-glucosidasa* a nivel de mucosa intestinal (Wang *et al.*, 2007). Otro ensayo mostró un incremento en la actividad de las enzimas hepáticas *hexoquinasa*, *fosfofructoquinasa*, y *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* en ratas con diabetes tipo II que consumieron un extracto acuoso de las hojas, mientras que aquellas que recibieron un extracto etanólico sólo incrementaron la actividad de las enzimas *hexoquinasa* y *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (Shen *et al.*, 2008). Según investigaciones *in vitro*, la presencia de *quercetina* en el extracto jugaría un papel importante en la capacidad de absorción de *glucosa* por parte de células hepáticas aisladas (Cheng *et al.*, 2009).

Actividad hepatoprotectora: En los últimos años se llevaron a cabo varios estudios con el objeto de validar el uso de *P. guajava* en el tratamiento de afecciones hepáticas. Roy *et al.* (2006) y Roy y Das (2010) demostraron que los extractos de diferentes polaridades poseen actividad protectora en el daño hepático agudo inducido con *tetracloruro de*

carbono en ratas experimentales, y que esta acción sería comparable a la de la *silimarina*, un reconocido agente hepatoprotector. En otro estudio en animales experimentales también se observó que el extracto acuoso en dosis bajas (150 mg/kg) protege el daño hepático inducido con *eritromicina* 100 mg/kg pero en dosis mayores (300/450 mg/kg) podría tener un efecto hepatotóxico (Sambo *et al.*, 2009). Por otro lado, se observó que la administración intraperitoneal de un extracto acuoso de las hojas incrementó en forma significativa la concentración y actividad de las enzimas *fosfatasa alcalina*, *aspartato aminotransferasa*, *alanina aminotransferasa*, y *fosfatasa ácida* en hígado, riñón y sangre de ratones (Adeyemi *et al.*, 2011)

Acción sobre el sistema cardiovascular: La administración de un extracto de *guayaba* por vía intravenosa (50-800 mg/kg i.v.) en ratas hipertensas produjo una disminución en la presión arterial sistémica y en la frecuencia cardíaca de los animales, lo cual sugiere que la planta tendría actividad antihipertensiva. Esta actividad se produciría por la vía colinérgica ya que la misma es bloqueada por pre-tratamiento con *atropina* (Ojewole, 2005). El extracto acuoso de las hojas posee efecto contráctil en tejidos aislados de aorta (0.25-2 mg/ml). Dicha acción fue evaluada en presencia de *nifedipina* y *fentolamina*, y se observó que en presencia de este último la actividad contráctil se incrementa en forma significativa. Ello sugiere un mecanismo de acción mediado por activación de los receptores alfa-adrenérgicos, y no a través de la activación de los canales de calcio (Olantunji-Bello *et al.*, 2007).

Actividad antiproliferativa en células tumorales: Hasta el momento todos los estudios realizados en este campo fueron *in vitro*. Por ejemplo, el extracto diclorometánico de las hojas demostró actividad citotóxica contra células sarcomatosas KB ($ED_{50}=7,9$ $\mu\text{g}/\text{ml}$), en tanto el extracto etanólico resultó citotóxico sobre células malignas P388 ($ED_{50}=7,6$ $\mu\text{g}/\text{ml}$). En cambio ninguno de los extractos resultó activo contra células KB-VI ni evidenció actividad antimitótica en un modelo *in vitro* de inhibición de astrocitoma (Villareal *et al.*, 1992). Un extracto acuoso de alto contenido polifenólico inhibió el crecimiento de un cultivo de células de metástasis cerebral DU-145 en forma dosis dependiente (Chen *et al.*, 2007). Los autores replicaron el ensayo en ratones y se observó que el tratamiento con 1.5 mg extracto/ratón/día redujo en forma significativa los niveles de antígeno prostático PSA en sangre, así como también el tamaño de los tumores (Chen *et al.*, 2010). También en cáncer de próstata, el extracto hexánico de ho-

jas de *guayaba* demostró inhibir las vías de señalización generadoras de mediadores tumorogénicos, como es el caso del MAPK (mitogen-activated protein kinase); a la vez que estimula los mecanismos de apoptosis celular tumoral (Ryu *et al.*, 2012).

Otras acciones de interés: A través de diferentes ensayos *in vitro* se demostró que la *guayaba* presenta actividades antioxidante, antiagregante plaquetaria y antiherpética (Duke, 1992). En relación a la primera, tanto en la pulpa como en la cáscara del fruto se presentan polifenoles extraíbles (2,62-7,79%) los cuales evidenciaron una fuerte actividad antioxidante en diferentes sistemas *in vitro* (Jiménez Escrig *et al.*, 2001; Marquina *et al.*, 2008), al igual que en el caso de los extractos de las hojas (Wang *et al.*, 2007). Thuaytong y Anprung (2011) confirmaron los efectos antioxidantes *in vitro* de diferentes variedades del fruto y observaron actividad prebiótica para *Lactobacillus acidophilus* LA-5 y *Bifidobacterium lactis* BB-12. En el campo reproductivo, se observó que el extracto etanólico de las hojas incrementa la producción y calidad de esperma en ratas, protegiéndolo a su vez de la toxicidad inducida por *gosipol* (Akinola *et al.*, 2007a; 2007b). Un reciente informe dio cuenta que el extracto acuoso de las hojas, suministrado en forma de crema, inhibe la aparición de lesiones en piel de ratas sometidas a inducción de dermatitis atópica por el agente promotor 2,4-dinitrochlorobenzene (Choi *et al.*, 2012). Por último, en modelos experimentales de ulcerogénesis, el extracto metanólico de las hojas demostró efectos gastroprotectores significativos ($p < 0.001$), en dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg) reduciendo las lesiones gástricas inducidas por aspirina (70.5%), ligadura pilórica (65.07%) y etanol (70.4%). La potencia demostrada fue equivalente a la droga standard *omeprazol* (Livingston *et al.*, 2012).

Toxicología - Efectos Adversos

La información de uso tradicional así como los estudios realizados en cuanto a toxicidad, mutagenicidad y carcinogénesis indican que el uso de la *guayaba* no presentaría efectos adversos:

Sobre uso tradicional: Por lo general la toma de extractos orales de las diferentes partes de *guayaba* son bien toleradas. Se debe tener en cuenta que decocciones de las partes aéreas de esta planta pueden presentar concentraciones de *quercetina* de hasta un 44%.

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Se realizó un estudio toxicológico preclínico con hojas secas de *P. guajava* (Martinez *et al.*, 2001). Por un lado, se

efectuó un estudio toxicológico agudo utilizando 2 métodos: 1) dosis letal media DL_{50} en ratones, y 2) toxicología alternativa (clases tóxicas agudas) en ratas *Wistar*. Los resultados toxicológicos no arrojaron muertes en ninguno de los 2 modelos experimentales en el rango de dosis empleando hasta 2 mg/kg. Asimismo, los resultados histológicos no sugieren daños atribuibles a toxicidad del material vegetal probado. También se realizó la evaluación genotóxica de 2 extractos, uno acuoso y otro hexánico. Para ello se utilizó un sistema *in vitro* de inducción de segregación somática a corto plazo en el hongo *Aspergillus nidulans*, así como un ensayo *in vivo* de la droga seca utilizando el test de inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón. No se observaron efectos genotóxicos en ninguno de los dos modelos utilizados.

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: Con respecto a los efectos antimutagénicos, estos se estudiaron en los extractos acuoso y cloroformo de las hojas de *P. guajava* (Grover y Bala, 1993). Se observó que el extracto acuoso reduce los efectos mutagénicos de algunos agentes como por ejemplo la 4-nitro-o-fenilenediamina, azida de sodio, y 2-aminofluoreno en *Salmonella typhimurium*. El extracto de cloroformo, por su parte, no mostró actividad en ninguno de los modelos descritos. Por otro lado, no se observaron variaciones en las propiedades antimutagénicas del extracto acuoso por autoclavado durante 15 min. La presencia de ácido ascórbico y ácido cítrico en el extracto podría ser responsable de los efectos antimutagénicos descritos, aunque no se descarta la presencia de otros compuestos igualmente activos. En ese sentido se observó a través del test de Ames que la *quercetina*, cuando alcanza concentraciones de 800 mg/k de hoja seca, resulta mutagénica. La DL_{50} para la *quercetina* se ha calculado en 161 mg/k administrada por vía oral en ratas (Christensen y Thomas, 1973).

En la Farmacopea Vegetal Caribeña se mencionan algunos estudios TRAMIL adicionales y de relevancia, realizados con el objeto de determinar la genotoxicidad, mutagenicidad y toxicidad de *P. guajava*. Por ejemplo, Betancourt *et al.* (2000) mostraron que el extracto acuoso (0.012, 0.127, 0.636, 1.273 mg/ml) y el extracto hexánico (0.053, 0.265 y 0.53 mg/ml) de hoja seca no generan efectos genotóxicos en el modelo de inducción de segregación somática *in vitro* a corto plazo sobre *Aspergillus nidulans*; Martínez *et al.* (2000b). Asimismo observaron que la hoja seca en polvo bajo administración única por vía oral a ratón (0.5, 1 y 2 g/kg) no produce efecto genotóxico en el modelo de inducción de micronúcleos en

médula ósea. Martínez *et al.* (2000c) determinaron que la DL₅₀ de hoja seca en polvo vía oral en ratones es mayor a 2 g/kg, mientras que al año siguiente los mismos autores (Martínez *et al.*, 2001) observaron que la hoja seca en polvo con administración única por vía oral a ratas (2g/kg), no provoca muertes ni signos evidentes de toxicidad durante 14 días de observación. Tampoco se evidenciaron cambios en los estudios histopatológicos. Asimismo, para el extracto metanólico (5 mg/placa) se observó actividad antimutagénica contra la toxicidad inducida por radiaciones UV y mutágenos experimentales, en los modelos de *Salmonella typhymurium* TA-98 y *Escherichia coli* WP-2.

Contraindicaciones

Hasta verificarse su seguridad e inocuidad, se desaconseja su empleo durante el embarazo y lactancia.

Status legal

La *guayaba* se encuentra registrada en las Farmacopeas de Indonesia (1965), Filipinas, Vietnam (1971), Paraguay (1944), Brasil (Fascículo III, 2001), Caribeña (1996) y por la Oficina de Control de Medicamentos de Berna, Suiza (1978). Aprobada como suplemento dietario por la FDA (USA). Comprendida entre las hierbas del Programa Nacional de Plantas

Medicinales de Guatemala para Atención Primaria de la Salud. Las hojas, corteza y brotes se encuentran aprobadas para uso medicinal humano por el Ministerio de Salud de Bolivia y Cuba (González García M., 2000).

De igual modo desde 1985 el Instituto Mexicano de Seguro Social ha promovido su empleo como anti-diarréico. La legislación brasileña que normatiza los productos antidiarreicos no sugiere el empleo de *guayaba* en casos de diarreas agudas persistentes en niños, ya que el carácter autolimitante y la duración independiente del tratamiento que se instaure no modifica el cuadro (Oliveira Mesquita, 1998). Por último, las infusiones de hojas de guayaba han sido incorporadas en los planes de Atención Primaria de la Salud en la provincia de Misiones (Argentina) en un marco acuerdo firmado por el gobierno provincial, el COE (ONG italiana) y la Asociación Argentina de Fitomedicina.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: 10-20 g/l de hojas, haciendo hervir durante tres minutos.

Jugo: La ingesta del jugo de guayaba con fines terapéuticos se estima en 240 ml cada 4-6 horas.

Uso Tópico: La decocción de la hoja para uso tópico se estima en 50-100 g/l.

Referencias

- Abdelrahim S, Almagboul A, Omer M, Elegami A. Antimicrobial activity of *Psidium guajava* L. Fitoterapia. 2002; 73: 713-715.
- Adeyemi O, Akanji M. Biochemical changes in the kidney and liver of rats following administration of ethanolic extract of *Psidium guajava* leaves. Hum Exp Toxicol. 2011; 30: 1266-74.
- Akinola O, Oladosu O, Dosumu O. Ethanol extract of the leaves of *Psidium guajava* Linn enhances sperm output in healthy Wistar rats. Afr J Med Sci. 2007a; 36: 137-40.
- Akinola O, Oladosu O, Dosumu O. Spermatoprotective activity of the leaf extract of *Psidium guajava* Linn. Niger Postgrad Med J. 2007b; 14: 273-6.
- Almeida C, Karnikowski M, Foleto R, Baldisserotto B. Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine. Rev Saude Publica 1995; 29: 428-433.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular de la provincia de Misiones (Rep. Argentina). Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: ECA, 1998.
- Anas K, Jayasree P, Vijayakumar T, Manish Kumar P. In vitro antibacterial activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract on clinical isolates of multidrug resistant *Staphylococcus aureus*. Indian J Exp Biol. 2008; 46: 41-6.
- Anónimo. Plantas medicinales amazónicas: Realidad y Perspectivas. Lima: Tratado de Cooperación Amazónica. Secretaría Pro-Tempore, 1994.
- Arima H, Danno G. Isolation of antimicrobial compounds from guava (*Psidium guajava* L.) and their structural elucidation. Biosci Biotechnol Biochem. 2002; 66: 1727-1730.
- Avilán R, Millán M. Consideraciones acerca de los sistemas de plantación del guayabo. Agronomía Tropical 1984; 34: 69-80.

- Begum S, Hassana S, Siddiquia B, Shaheen F, et al. Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *Phytochemistry*. 2002; 61: 399–403.
- Berdy J, Aszalos A, Bostian M, McNitt K. *Handbook of Antibiotic Compounds*. Part II. Boca Raton (FL): CRC Press, 1982.
- Betancourt J, Ramos A, Vizoso A, Martinez M, Lopez M. Ausencia de actividad genotóxica del extracto fluido de *Psidium guajava* L. (guayaba) evaluada en un sistema de ensayo de *Aspergillus nidulans*. *Rev. Cubana Planta Med.* 2000; 5: 38-40.
- Birdi T, Daswani P, Brijesh S, Tetali P, et al. Newer insights into the mechanism of action of *Psidium guajava* L. leaves in infectious diarrhoea. *BMC Complement Altern Med.* 2010; 10: 33.
- Biswas B, Rogers K, McLaughlin F, Daniels D, Yadav A. Antimicrobial Activities of Leaf Extracts of Guava (*Psidium guajava* L.) on Two Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Int J Microbiol.* 2013;2013:746165.
- Cabieses F. Apuntes de Medicina tradicional. Tomo II. Lima: Diselpesa, 1996.
- Cáceres A, Jáuregui E, Herrera D, Logeman H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal infections. 1: Screening of 38 plant extracts for anticandidal activity. *J Ethnopharmacol* 1991; 33: 277-283.
- Cáceres A, Torres M, Ortiz S, Cano F, Jáuregui E. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. IV. Vibrocidal activity of five American plants used to treat infections. *J Ethnopharmacol* 1993; 39: 73-75.
- Carvalho A, Sampaio M, Sampaio F, Monteiro de Melo A, et al. Atividade Antimicrobiana *in vitro* de Extratos Hidroalcoólicos de *Psidium guajava* L. sobre Bactérias Gram-Negativas. *Acta Farm Bonaerense* 2002; 21: 255-258.
- Chen K, Hsieh C, Peng C, Hsieh-Li H, et al. Brain derived metastatic prostate cancer DU-145 cells are effectively inhibited *in vitro* by guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts. *Nutr Cancer*. 2007; 58: 93-106.
- Chen K, Peng C, Chiu W, Cheng Y, et al. Action mechanism and signal pathways of *Psidium guajava* L. aqueous extract in killing prostate cancer LNCaP cells. *Nutr Cancer* 2010; 62: 260-70.
- Chen, J, Yang R. Hypoglycemic effect of Guava juice in mice and human subjects. *Ame J Chinese Med.* 1983; 11: 74-6.
- Cheng F, Shen S, Wu J. Effect of guava (*Psidium guajava* L.) leaf extract on glucose uptake in rat hepatocytes. *J Food Sci.* 2009; 74: H132-8.
- Chiwororo WD, Ojewole JA. Spasmolytic effect of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract on rat isolated uterine horns. *J Smooth Muscle Res.* 2009; 45: 31-8.
- Christensen H, Thomas T. The Toxic Substances List. Maryland: US Department of Health, Education and Welfare, 1973; 1001.
- Choi J, Park B, Kim H, Hwang Y, et al. Inhibitory effect of *Psidium guajava* water extract in the development of 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Food Chem Toxicol* 2012; 50(8): 2923-9.
- Desmarchelier C, Witting Schaus F. Sixty Medicinal Plants from the Peruvian Amazon: Ecology, Ethnomedicine and Bioactivity. Lima: PROTERRA, 2000.
- Dhiman A, Nanda A, Ahmad S, Narasimhan B. In vitro antimicrobial activity of methanolic leaf extract of *Psidium guajava* L. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011; 3: 226-9
- Duke J. *Handbook of Biologically Active Phytochemicals and Their Bioactivities*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1992.
- Duke J, Atchley A. *Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1986; 386.
- Dutta S, Das S. A study of the anti-inflammatory effect of the leaves of *Psidium guajava* Linn. on experimental animal models. *Pharmacognosy Res.* 2009; 2: 313-7
- Echemendia C, Moron F. Efecto antidiarreico de la tintura al 20% de hojas de *Psidium guajava* (guayaba) en pacientes con diarrea aguda simple en atención primaria de salud. Informe TRAMIL La Habana (Cuba): Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende", 1997.
- Eidenberger T, Selg M, Krennhuber K. Inhibition of dipeptidyl peptidase activity by flavonol glycosides of guava (*Psidium guajava* L.): a key to the beneficial effects of guava in type II diabetes mellitus. *Fitoterapia*. 2013; 89:74-9.
- FAO. Especies forestales productoras de fruta y otros alimentos. Santiago: FAO, 1987.
- Fathilah A, Rahim Z, Othman Y, Yusoff M. Bacteriostatic effect of *Piper betel* and *Psidium guajava* extracts on dental plaque bacteria. *Pak J Biol Sci.* 2009; 12: 518-21.
- Fu H, Luo Y, Li C, Yang J, Zhang D. Psidials A-C, three unusual meroterpenoids from the leaves of *Psidium guajava* L. *Org Lett.* 2010; 12: 656-9.
- Gnan S, Demello M. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by aqueous Goiaba extracts. *J Ethnopharmacol* 1999; 68: 103–108.
- González García M. Legislación sobre Fitoterápicos y Productos Naturales en Iberoamérica. Convenio Andrés Bello (Colombia): Cáceres A (Ed.). CYTED, 2000.
- Grover I, Bala S. Studies on antimutagenic effects of guava (*Psidium guajava*) in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 1993; 300: 1-3.
- Gupta M, Espósito Avella M. Evaluación química y farmacológica de algunas plantas medicinales de TRAMIL. Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña CIFLORPAN. Facultad de Farmacia, Universidad

- de Panamá, Panamá, Panamá. TRAMIL III, La Habana (Cuba): MINSA/enda-Caribe, 1988.
- Gutiérrez R, Mitchell S, Solis R. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2008; 117: 1-27.
 - Gutiérrez Gaitén Y, Miranda Martínez M, Bilbao Revoredo O, de la Paz Naranjo J, Rodríguez Rodríguez L. Suspensión oral antidiarréica de *Psidium guajava*. *Revista Cubana de Farmacia* 2000; 34: 44-49.
 - Han E, Hwang Y, Kim H, Park J, et al. Ethyl acetate extract of *Psidium guajava* inhibits IgE-mediated allergic responses by blocking Fc ϵ RI signaling. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49: 100-8.
 - Handa S, Chawla A. Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 1989; 60: 195-224.
 - Holetz F, Pessini G, Sanches N, Garcia Cortez D, et al. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. *Memoria Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2002; 97: 1027-1031.
 - Hui W, Arthur H. Triterpene acids from the leaves of *P. guajava*. *Chemical Abstr.* 1955; 49: 122-124.
 - Ivorra M, Payam M, Villar A. A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J. Ethnopharmacol.* 1979; 27: 243-275.
 - Jaiarj P, Khoohaswan P, Wongkrajang Y, Peungvicha P, et al. Anticough and antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *J Ethnopharmacol* 1999; 67: 203-212.
 - Jiménez Escrig A, Rincón M, Pulido R, Saura Calixto F. Guava fruit (*Psidium guajava* L.) as a new source of antioxidant dietary fiber. *J Agric Food Chem.* 2001; 49: 5489-5493.
 - Kawakami Y, Nakamura T, Hosokawa T, Suzuki-Yamamoto T, et al. Antiproliferative activity of guava leaf extract via inhibition of prostaglandin endoperoxide H synthase isoforms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80: 239-45.
 - Khan H, Shanmugavalli R, Rajendran D, Bai M, Sorimuthu S. Protective effect of *Psidium guajava* leaf extract on altered carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diet Suppl*;10(4):335-44.
 - Kuang Q, Zhao J, Ye C, Wang J, et al. Nephro-protective effects of total triterpenoids from *Psidium guajava* leaves on type 2 diabetic rats. *Zhong Yao Cai* 2012; 35(1):94-7.
 - Lin C, Yin M. Renal Protective Effects of Extracts from Guava Fruit (*Psidium guajava* L.) in Diabetic Mice. *Plant Foods Hum Nutr.* May 12 2012. [Epub ahead of print].
 - Lin J, Puckree T, Mvelase T. Anti-diarrhoeal evaluation of some medicinal plants used by Zulu traditional healers. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 53-56.
 - Livingston Raja N, Sundar K. *Psidium guajava* Linn confers gastro protective effects on rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(2): 151-6.
 - Lozoya X, Reyes-Morales H, Chávez-Soto M, Martínez-García M, et al. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. *J Ethnopharmacol* 2002; 83: 19-24.
 - Lozoya X, Becerril G, Martinez M. Intraluminal perfusion model of *in vitro* guinea pigs ileum as a model of study of the antidiarrheic properties of the guava (*Psidium guajava*). *Arch Invest Med (Mex)*. 1990; 21: 155-162.
 - Lozoya X, Meckes M, Aboud-Zaid M, Tortoriello J, et al. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. *Arch Med Res* 1994; 25: 11-15.
 - Lu W, Zhang B, Wang J, Lu R, et al. Screening of anti-diarrhea effective fractions from guava leaf. *Zhong Yao Cai*. 2010; 33: 732-5.
 - Lutterodt G. Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetine as a possible mode of action pf *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease. *J Ethnopharmacol* 1989; 25: 235-247.
 - Lutterodt G. Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *J Ethnopharmacol* 1992; 17: 151-157.
 - Lutterodt G, Maleque A. Effects on mice locomotor activity of a narcotic-like principle from *Psidium guajava* leaves. *J Ethnopharmacol* 1988; 24: 219-231.
 - Mafugama Y, Matsuda H, Matsute R, Hatano T, Okuda T. Study on *Psidium guajava* (I): Antidiabetic effect and effective components of the leaf of *P. guajava*. (Part I). *Shoyakuyaku Zasshi*. 1985; 39: 261-269.
 - Marquina V, Araujo L, Ruiz J, Rodríguez-Malaver A, Vit P. Composition and antioxidant capacity of the guava (*Psidium guajava* L.) fruit, pulp and jam. *Arch Latinoam Nutr.* 2008; 58: 98-102.
 - Martínez R. *Psidium guajava para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal*. (Tesis). Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. USAC, 1993.
 - Martínez M, Betancourt J, Lopez M, Morejon Z, et al. Toxicidad aguda de hoja de *Psidium guajava* L. en el modelo de clases tóxicas agudas. Informe TRAMIL. La Habana (Cuba): Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende", 2000c.
 - Martínez M, Betancourt J, Lopez M, Morejon Z, et al. Actividad antimicrobiana in Vitro de hojas de *P. guajava* L. Informe TRAMIL. La Habana (Cuba): Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende", 2000a.

- Martinez M, Betancourt J, Lopez M, Morejon Z, Boucourt E, Moron F. Actividad genotóxica in vivo de hoja de *Psidium guajava* L. Informe TRAMIL. La Habana (Cuba): Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende", 2000b.
- Martinez M, Betancourt J, Lopez M, Morejon Z, et al. Toxicidad aguda clásica de hoja de *Psidium guajava* L. Informe TRAMIL. La Habana (Cuba): Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende", 2000c.
- Martinez M, López M, Betancourt Badell J, Barceló Pérez H, et al. Estudio toxicológico preclínico de la *Psidium guajava* L. Revista Cubana Plant Med № 2 Ciudad de la Habana, mayo-agosto 2001.
- Maruyama Y, Matsuda H, Matsuda R, Kubo M, et al. Antidiabetic effect and effective components of the leaf of *P. guajava*. (Part II). Shoyakuyaku Zasshi 1985; 39: 261-269.
- Mahfuzul Hoque M, Bari M, Inatsu Y, Juneja V, Kawamoto S. Antibacterial activity of guava (*Psidium guajava* L.) and Neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) extracts against foodborne pathogens and spoilage bacteria. Foodborne Pathog Dis. 2007; 4: 481-8.
- Meckes M, Calzada F, Tortoriello J, González J, Martínez M. Terpenoids isolated from *Psidium guajava* with depressant activity on central nervous system. Phytother Res 1996; 10: 600-603.
- Metwally A, Omar A, Harraz F, El Sohafy S. Phytochemical investigation and antimicrobial activity of *Psidium guajava* L. leaves. Pharmacogn Mag. 2009; 6: 212-8.
- Misa C, Hernandez N, Abraham A. Contribution to the biological evaluation of Cuban plants. I. Rev Cubana Med Trop. 1979; 31: 5-12.
- Morales A. *Inhibición in vitro de Trichomonas vaginalis por extractos acuosos vegetales de uso popular*. Tesis. Guatemala: Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, 1990.
- Morales M, Lozoya X. Calcium-antagonist effect of quercetin on aortic smooth muscle. Planta Med 1994; 60: 313-317.
- Morales M, Tortoriello J, Meckes M, Paz D, Lozoya X. Calcium antagonist effect of quercetin and its relation with the spasmolytic properties of *Psidium guajava* L. Arch Med Res 1994; 25: 17-21.
- Moron F, Martínez M, Moron D. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de guayaba (*Psidium guajava* L.) oral. Revista Cubana Plant Med 1999; 4: 54-56.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000; 501.
- Nair K, Brahmam G, Radhika M, Dripta R, Ravinder P, Balakrishna N, Chen Z, Hawthorne K, Abrams S. Inclusion of guava enhances non-heme iron bioavailability but not fractional zinc absorption from a rice-based meal in adolescents. J Nutr. 2013; 143(6):852-8.
- Nickell L. Antimicrobial activity of vascular plants. Econom Botan. 1959; 13: 281-318.
- Ojewole J. Hypoglycemic and hypotensive effects of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2005; 27: 689-95.
- Ojewole J. Antiinflammatory and analgesic effects of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rats and mice. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006; 28: 441-6.
- Ojewole J, Awe E, Chiwororo W. Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. Smooth Muscle Res. 2008; 44: 195-207.
- Olajide O, Awe S, Makinde J. Pharmacological studies on the leaf of *Psidium guajava*. Fitoterapia. 1999; 70: 25-31.
- Olatunji-Bello I, Odusanya A, Raji I, Ladipo C. Contractile effect of the aqueous extract of *Psidium guajava* leaves on aortic rings in rat. Fitoterapia. 2007; 78: 241-3.
- Oliveira Mesquita J. Plantas en destaque: Goiabeira (*Psidium guajava* L.). Racine. 1998; 47: 39-41.
- Ponce Macotela M, Navarro Alegría I, Martínez Gordillo M, Álvarez Chacón R. Efecto antigiardiásico *in vitro* de 14 extractos de plantas. Rev Invest Clín. 1994; 46: 343-347.
- Rabe T, van Staden J. Antibacterial activity of South African plants used for medicinal purposes. J Ethnopharmacol 1997; 56: 81-87.
- Rai P, Jaiswal D, Mehta S, Watal G. Anti-hyperglycaemic potential of *Psidium guajava* raw fruit peel. Indian J Med Res. 2009; 129: 561-5.
- Rai P, Singh S, Kesari A, Watal G. Glycaemic evaluation of *Psidium guajava* in rats. Indian J Med Res. 2007; 126: 224-7.
- Roman Ramos R, Flores Sáenz J, Alarcón Aguilar F. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. J Etnopharmacol. 1995; 48: 25-32.
- Roy C, Das A. Comparative evaluation of different extracts of leaves of *Psidium guajava* Linn. for hepatoprotective activity. Pak J Pharm Sci. 2010; 23: 15-20.
- Roy C, Kamath J, Asad M. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. Indian J Exp Biol. 2006; 44: 305-11.
- Ryu N, Park K, Kim S, Yun H, et al. A hexane fraction of guava Leaves (*Psidium guajava* L.) induces anticancer

- activity by suppressing AKT/mammalian target of rapamycin/ribosomal p70 S6 kinase in human prostate cancer cells. *J Med Food* 2012; 15(3): 231-41.
- Sambo N, Garba S, Timothy H. Effect of the aqueous extract of *Psidium guajava* on erythromycin-induced liver damage in rats. *Niger J Physiol Sci.* 2009; 24: 171-6.
 - Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
 - Shaheen H, Ali B, Alqarawi A, Bashir A. Effect of *Psidium guajava* leaves on some aspects of the central nervous system in mice. *Phytotherapy Res.* 2000; 14:107-111.
 - Shao M, Wang Y, Huang X, Fan L, et al. Four new triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *J Asian Nat Prod Res* 2012; 14(4):348-54.
 - Shen S, Cheng F, Wu N. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother Res.* 2008; 22: 1458-64
 - Shu J, Chou G, Wang Z. Two new benzophenone glycosides from the fruit of *Psidium guajava* L. *Fitoterapia*. 2010; 81: 532-5.
 - Siani A, Souza M, Henriques M, Ramos M. Anti-inflammatory activity of essential oils from *Syzygium cumini* and *Psidium guajava*. *Pharm Biol.* 2013; 51(7):881-7.
 - Silva dos Fernandes Vieira R, Rodrigues D, Goncalves F, Rodrigues de Menezes F, et al. Microbicidad effect of medicinal plant extracts (*Psidium guajava* Linn. and *Carica papaya* Linn.) upon bacteria isolated from fish muscle and known to induce diarrhea in children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43: 145-148.
 - Soares R, Ramos E, Fernández Ferreira A. Essential oils from Burseraceae and Myrtaceae species. In vitro evaluation of anti-neoplastic activity. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 16-20 nov 1997.
 - Sriwilaijaroen N, Fukumoto S, Kumagai K, Hiramatsu H, et al. Antiviral effects of *Psidium guajava* Linn. (guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. *Antiviral Res* 2012; 94(2):139-46.
 - Suntornsuk L, Gritsanapun W, Nilkamhank S, Paochom A. Quantification of vitamin C content in herbal juice using direct titration. *J Pharm Biomed Anal.* 2002; 28: 849-855.
 - Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Cimanga K, Vlietinck A. Antiamoebic and phytochemical screening of some Congolese medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 1998; 61: 57-65.
 - Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Mesia K, et al. Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some antidiarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo. *Phytomedicine.* 2000; 7: 31-38.
 - Thuaytong W, Anprung P. Bioactive compounds and prebiotic activity in Thailand-grown red and white guava fruit (*Psidium guajava* L.). *Food Sci Technol Int.* 2011; 17: 205-12.
 - Villareal M, Alonso D, Melesio G. Cytotoxic activity of some Mexican plants used in traditional medicine. *Fitoterapia.* 1992; 63: 518-522.
 - Wang B, Jiao S, Liu H, Hong J. Study on antioxidative activities of *Psidium guajava* Linn leaves extracts. *Wei Sheng Yan Jiu* 2007; 36: 298-300.
 - Wang B, Liu H, Hong J, Li H, Huang C. Effect of *Psidium guajava* leaf extract on alpha-glucosidase activity in small intestine of diabetic mouse. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 38: 298-301.
 - Weenen A, Nkunya M, Bray D, Mwasumbi L, et al. Antimalarial activity of Tanzanian medicinal plants. *Planta Med.* 1990; 56: 368-370.
 - Wei L, Li Z, Chen B. Clinical study on treatment of infantile rotaviral enteritis with *Psidium guajava*. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2000; 20: 893-895.
 - Zhang W, Chen B, Wang C, Zhu Q, Mo Z. Mechanism of quercetin as an antidiarrheal agent. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2003; 23: 1029-1031.
 - Zhu Y, Liu Y, Zhan Y, Liu L, Xu Y, Xu T, Liu T. Preparative Isolation and Purification of Five Flavonoid Glycosides and One Benzophenone Galloyl Glycoside from *Psidium guajava* by High-Speed Counter-Current Chromatography (HSCCC). *Molecules.* 2013;18(12):15648-61.

Guaycurú

Nombre Científico: *Limonium brasiliense* (Boiss.) O. Ktze.

Familia: Plumbaginaceae.

Sinonimia: *Statice brasiliense* Boiss., *S. uruguensis* Arreh.

Nombres populares:

Español: *guaycurú*, *guaicurú*.

Portugués: *baicuru*, *guaicuru*.

Guarani: *guaicurú-ka'á*



Resumen

Limonium brasiliense (Plumbagináceas) es una hierba medicinal de uso común en el sur de Brasil, este de Argentina, Uruguay y Paraguay. Conocida por el nombre común de guaycurú, se le atribuyen varios usos medicinales a la raíz, destacando entre ellos su empleo como antidiarréico. La acción astringente descrita podría justificarse por la presencia de taninos, que por hidrólisis dan glucosa, ácido gálico y ácido elágico, también presentes en la planta. Algunos estudios preliminares reportan actividad bacteriostática, antiinflamatoria, antioxidante y antagonista de la bradicinina y ocitocina para los extractos hidroalcohólicos, lo cual explicaría su uso en pacientes con patologías ginecológicas.

Summary

Limonium brasiliense (Plumbagináceae) is a medicinal plant commonly used in Southern Brazil, Eastern Argentina, Uruguay and Paraguay. Also known by the vernacular name of guaycurú, the roots are used for several medicinal purposes, the most important being the treatment of diarrhea. This latter activity is probably due to the presence of tannins that hydrolyze to yield glucose, galic acid and eleagic acid, also present in the plant. Some preliminary studies have also shown that the hydroalcoholic extracts possess bacteriostatic, antiinflammatory and antagonistic effects towards bradykinin and oxytocin, the latter being a possible explanation for the use of guaycurú in the treatment of gynecological diseases.

Descripción botánica

Planta herbácea, halófila, perenne, de hasta 50 cm de altura, raíz gruesa, pivotante, cubierta de escamas rojizas. Hojas basales arrosetadas con una lámina de 15 cm de longitud, largamente pecioladas, simples, enteras, opuestas o verticiladas, obovadas, glabras, ápice redondeado, margen ondulado, de hasta 15 cm de largo y 2.5 cm de ancho. Hierba característica por sus tallos ramosos, escamiformes, que llevan en su extremo flores muy numerosas dispuestas en panojas de espigas. Flores hermafroditas, pentámeras, diclamídeas, de cáliz rojizo y corola azul, banco-azuladas, pequeñas. Fruto seco, de pequeño tamaño. Florece en verano (Gupta, 1995; Oliveira Simões et al, 1986)

Distribución geográfica - Ecología

Al género *Limonium* pertenecen más de 300 especies de plantas anuales y vivaces. En Argentina solo se hallan dos: *L. brasiliense* (Boiss) O. Ktze. y *L. sinuatum* (L.) Mill, conocida esta última con el nombre popular de "flor de papel". En el Uruguay y Brasil crece en campos bajos y salobres, siendo común entre rocas en la costa platense. En Brasil se encuentra principalmente en las áreas húmedas del litoral de los estados de Paraná, Santa Catarina y Rio Grande do Sul. En este último, Oliveira Simões et al (1986) indican que la planta se localiza preferentemente en los municipios de Rio Grande, São José do Norte y Torres. En Argentina se la encuentra en el centro y oeste, así como en los alrededores de la ciudad de Buenos Aires. Suele parasitar las raíces de

Asteráceas, algarrobo blanco y negro, caldén, etc. (Ratera y Ratera, 1980; Mandrile, 2006).

Agrotecnología del cultivo

No se han encontrado referencias acerca del cultivo de *L. brasiliense*. En líneas generales el género *Limonium* se cultiva como ornamental, preferentemente sobre suelos arenosos, aunque también se puede cultivar en todo tipo de suelos, siempre que sean permeables y con buen drenaje. Es una especie que se desarrolla muy bien en los suelos salinos. En los saladeros continentales las depresiones del terreno y la impermeabilidad edáfica dan lugar a encaramientos salinos con elevada concentración de cloruros y sulfatos, permitiendo el desarrollo de vegetación halófita. El pH adecuado para un buen desarrollo del cultivo se cifra en 6,5. La propagación del género *Limonium* se realiza mediante semillas, aplicando dos técnicas: *sembrado directo del fruto*, surgiendo de uno a siete plantones y *semillas individuales escarificadas*, para una germinación más rápida y homogénea (www.infoagro.com).

Parte utilizada

Se utiliza la raíz. En menor proporción flores y hojas.

Adulterantes

La adulteración podría darse principalmente por utilización equívoca de especies que poseen el mismo nombre común, entre ellas *Prosopanche americana* ("guaicurú santiagueño"), y *Statice brasiliensis*. Desde el punto de vista diferencial, la raíz primaria de *L. brasiliense* presenta un parénquima aerífero y xilema triarco; con raíz secundaria revestida por una peridermis espesa, manteniendo el parénquima del estadio primario. Las hojas contienen una cutícula estriada y epidermis monoestratificada (Castro *et al.*, 2004).

Historia

Ya en el siglo XVIII, en su obra "La Medicina en el Paraguay Natural" (1948) el padre jesuita Sánchez Labrador hace mención de esta planta entre los *guai-curús*, diciendo que "cura maravillosamente las heridas y llagas. Los infieles guaicurús cuando van a la guerra, llevan algunas de estas raíces secas y así se sienten heridos, mascan un pedacito, y le aplican a la herida con feliz efecto. Sus baños en las llagas de las piernas obran a maravilla".

Desde el punto de vista etimológico, el término *guai-curú-ka'á* (o yerba de los *guaycurú*) probablemente tenga origen en esta tradición. Para Erize (1960) la terminación *curü* significa *negro* haciendo referencia al color oscuro de las hojas. Los Ranqueles le llamaron *mutrún lawen* (*mutrun* = palo, tronco y *lawen*

= remedio), empleando la infusión de la raíz y hojas para calmar los dolores de espalda. Hieronymus (1882) hizo referencia a su empleo como antidiésntérico, vulnerario, astringente y antiescrofuloso.

Usos etnomedicinales

En la Argentina la raíz es muy empleada en cocimiento para ciertas irritaciones intestinales (cólicos, espasmos), y en trastornos hepáticos (Del Vitto *et al.*, 1997; Ratera y Ratera, 1980). Toursarkissian (1980) menciona propiedades astringentes. En Uruguay se emplea la decocción o infusión de la raíz como antidiarreica, astringente, antihemorrágica, emenagoga, antirreumática, y para tratar afecciones del hígado e hidropesía. En forma tópica se emplea como vulnerario y en irritaciones vaginales (leucorrea). También en gargarismo en irritaciones orofaríngeas (Alonso Paz *et al.*, 1992; Gupta, 1995). En Paraguay, se utiliza la decocción de la raíz contra diarreas y disenterías, así como en el tratamiento de aftas y ulceraciones de la boca y la garganta. Es también depurativo y hepático, empleándose en afecciones venéreas, erupciones de la piel, y como emenagogo. En uso externo, el cocimiento resultaría efectivo para lavajes vaginales y limpieza de úlceras y heridas infectadas (González Torres, 1992). En Brasil se la considera un astringente muy efectivo, por lo que su uso es común en el tratamiento de diarreas crónicas y enterorragias. También en el tratamiento de hidropesía, agrandamiento de glándulas linfáticas, reumatismo y desórdenes menstruales (Mors *et al.*, 2000; Oliveira Simões *et al.*, 1986). Por lo general se comercializa en forma de elixir o tintura, indicándose en casos de dismenorreas, amenorreas, menopausia, etc.

Otros usos

Tanto *L. brasiliense* como otras especies del género tienen amplio uso como ornamentales. La raíz, además, se utiliza popularmente para teñir lana de color marrón-rojizo intenso.

Constitución química

Raíz: Taninos, derivados triterpénicos (*lupenona*, acetato de *lupenino*), esteroles, ácido elágico, ácido gálico, *sitosterol*, *benzoato de bencilo*, flavonoides (*miricetina-3-O-α-ramnopiranósido*), saponinas, el alcaloide *baicurina** (Ragonese y Milano, 1984; Rosito 1975), *leucoantocianinas* y ácido hidrociánico (Medina *et al.*, 1977), (-)-*epigalocatequina-3-O-α-ramnopiranósido*, (-)-*epigallocatequin-3-O-galato*, (-)-*epigallocatequina*, (+)-*galocatequina* y *miricetín-3-O-α-ramnopiranósido* (Murray *et al.*, 2004), *naftoquinonas* (*plumbagina* = 2-methyl-5-oxy-1,4-naftoquinona), resinas, pectinas,

aceites volátiles, fitoesteroles: β -sitosterol, β -sitosteril-3- β -glucopiranósido, β -sitosteril-3-glucopiranósido-6'-O-palmitato (Mandrile, 2006).

*Un trabajo del siglo XIX (Dalpe, 1884, citado en Oliveira Simões et al., 1986) menciona la presencia de un alcaloide denominado *baicurina*, el cual no se ha podido confirmar hasta la fecha.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el presente la información farmacológica para *L. brasiliense* es relativamente escasa. Para el extracto hidroalcohólico de la raíz se reportó actividad bacteriostática, probablemente debido a la presencia de ácido gálico (Moura, 1984; Rosito, 1975). El extracto metanólico de *guaicurú* demostró inhibir *in vitro* la replicación del *Herpes simplex virus tipo 1* (HSV-1) con un 50% de efectividad, en concentración de 185 μ g/mL (Faral Tello et al., 2012). Tanto el extracto acuoso como el etanólico de la raíz de *L. brasiliensis* no presentaron actividad antifúngica *in vitro* frente a *Candida albicans* (Fernández et al., 1996).

En animales de laboratorio también se observó actividad antiinflamatoria, que a su vez fue corroborada en la fracción rica en taninos (Moura et al., 1984). La actividad antagonista de la bradiquinina y oxitocina verificada también en los extractos hidroalcohólicos de las raíces, podría explicar la acción benéfica en pacientes con dismenorrea, amenorrea y metrorragias (Jahns y Crescente, 1976).

De la fracción polar de la raíz se identificaron varios compuestos derivados de la catequina (*galocatequinas*) con comprobada actividad antioxidante *in vitro* (Murray et al., 2004). Finalmente, la acción astringente conferida a esta especie estaría determinada por la presencia de abundantes taninos, los cuales por hidrólisis generan glucosa, ácido gálico y ácido elágico, estos últimos también reportados en la especie.

Finalmente cabe mencionar que en la planta se pudo identificar la naftoquinona *plumbagina*, la

cual presenta muchas actividades biológicas y está presente en mayor medida en especies como *Drossera rotundifolia*, de marcada actividad antitusiva y expectorante (Alonso, 2004). Esta naftoquinona presenta también propiedades antimicrobianas en aparato respiratorio y antitumorales *in vitro* (Li et al., 2012). Teniendo en cuenta que *L. brasiliense* no se emplea medicinalmente en aparato respiratorio, es de presuponer que los niveles de *plumbagina* sean bajos en esta especie.

Toxicidad - Efectos adversos

No existe información en cuanto a la toxicidad y efectos adversos del *guaycurú*. Sin embargo, la presencia de ácido hidrociánico en la raíz podría limitar su uso medicinal, debido a la toxicidad de dicho compuesto. Un estudio en ratas llevado a cabo con *plumbagina* determinó que dicho compuesto no altera el peso ni la masa corporal, así como tampoco altera el mecanismo de la coagulación, ni las funciones renales y hepáticas, calculándose una dosis segura entre 0,8 y 1 mg/ml (Ingre, 1978). Los estudios de toxicidad realizados con *plumbagina* (método de Spearman Kaber) arrojaron una DL50 = 6,15 mg/kg, lo cual es indicativo de una moderada toxicidad (González et al., 1995).

Contraindicaciones

La abundante cantidad de taninos presentes en la raíz, no la hace recomendable durante usos prolongados en pacientes con antecedentes de gastritis y úlceras gastroduodenales. La inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia no ha sido corroborada, de tal modo que se recomienda abstenerse de su uso en tales condiciones.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: Al 1% (a partir de la raíz). También la infusión (Alonso Paz et al., 1993). Lifchitz (1974) aconseja un cocimiento de 30 g/l de raíz, a tomar hasta 4 tazas diarias.

Extracto fluido: Según FNA 7, se recomienda 2-3 ml, 2-3 veces por día (Mandrile, 2006).

Referencias

- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos. Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo (Uruguay): Colección Referencias / Editorial Fin de Siglo, 1992; 57.
- Castro K, Schuch M, Braga E, Zanandreal, et al. Caracterização anatômica de *Limonium brasiliense* (Plumbaginaceae). San Pablo (Brasil): Departamento Botânica/UFPel, 2004.
- Del Vitto L, Peteratti E, Peteratti M. Recursos herbolarios de la Provincia de San Luis. I. Parte. Plantas Nativas. Multequina. 1997; 6: 49-66.
- Erize E. Diccionario comentado mapuche-español. Buenos Aires: Edit. Cuadernos del Sur, 1960.
- Faral-Tello P, Mirazo S, Dutra C, Pérez A, et al. Cytotoxic, virucidal, and antiviral activity of South American plant and algae extracts. *Scientific World J* 2012; 174837.
- Fernández J, Olano I, Vázquez A, Ferreira F, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas. III. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 1996. Abstract V-8.
- González E, Ávila J, Arias J, Torrico B. Contribución al estudio de la plumbagina. Determinación de la Dosis Letal Media. Biofarbo. 1995; 4: 63-7.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales (alimenticias y útiles) usadas en Paraguay. Asunción: Edic. Servilibro, 1992.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hieronymus J. *Plantae Diaforicae Florae Argentinae*. 1882. *Bol Acad Nac Cienc (Córdoba)*. 4: 200-598.
- Ingre V. Harmlessness of plumbagine in a biological experiment. *Vopr Pitan* 1978; (4):74-7.
- Jahns R, Crescente A. Ensaios farmacológicos é clínicos com a associação de extracto fluido de *Limonium brasiliense* e N-acetyl-p-aminophenol. *Trib Pharm Curitiba* 1976; 44: 105-111.
- Li Z, Xiao J, Wu X, Li W, et al. Plumbagin Inhibits Breast Tumor Bone Metastasis and Osteolysis by Modulating the Tumor-Bone Microenvironment. *Curr Mol Med*. May 11 2012. [Epub ahead of print].
- Lifchitz A. Plantas Medicinales. Guía Práctica de Botánica Medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Mandrile E. Plantas medicinales que se dispensan en Argentina. Tomo II. La Plata: Colegio Farma. Prov. Buenos Aires, 2006.
- Medina J, Rondina R, Coussio J. Phytochemical screening of Argentine plants with potential pharmacological activity (Part VII) *Planta Med*. 1977; 50: 136-140.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Moura T. Sobre o *Limonium brasiliense* (Boiss.) Kuntze, Plumbaginaceae, o baicuru da Farmacopéia Brasileira I. Tesis. Universidad Federal de Rio Grande do Sul, 1984.
- Moura T, Schenkel E, Schapoval E, Simoes C, dos Santos R. Estudos farmacológicos preliminais das raízes de *Limonium brasiliense* (Boiss.) Kuntze, Plumbaginaceae (Baicuru) *Cadernos de Farmacia (Porto Alegre)* 1965; 1: 45-54.
- Murray A, Rodríguez S, Frontera M, Tomas M, Mulet M. Antioxidant metabolites from *Limonium brasiliense* (Boiss) Kuntze. *Z Naturforsch*. 2004; 59: 477-480.
- Oliveira Simoes C, Aulen Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stehmann J. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Paraná: Ed. Univ Fed Rio Grande do Sul, 1986; 30.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. En: Kugler (Ed.). Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Buenos Aires: ACME, 1984.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en la Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 72.
- Rosito J. Contribuição à Análise das Raízes de *Limonium brasiliense* (Boiss.) Kuntze. Tesis. Universidad Federal de Rio Grande do Sul, 1975.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948; 337.
- Steibel P. Nombres y usos de las plantas aplicados por los indios Ranqueles de La Pampa (Argentina). *Rev Fac Agron Univ Nac La Pampa*. 1997; 9: 1-40.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- www.infoagro.com. Cultivo del género *Limonium*. 9 de noviembre de 2004.

Heliotropo

Nombre Científico: *Heliotropium amplexicaule* Valh. Symb.

Familia: Boraginaceae.

Sinonimia: *Cochranea anchusaefolia* (Poir.) Gürke; *Heliotropium anchusaefolium* Poir.; *H. lithospermifolium* Spec.

Nombres populares:

Español: *heliotropo, heliotropo silvestre, heliotropo cimarrón, borraja de campo, alacrán.*

Inglés: *blue heliotrope, clasping heliotrope, wild verbena, purpletop, turnsole, wild heliotrope.*

Francés: *verveine sauvage.*



Resumen

Heliotropium amplexicaule (Borragináceas) es una especie sudamericana conocida por el nombre común de heliotropo, y cuyo empleo popular hace referencia a aspectos diuréticos, sudoríferos y antitusivos. El hecho de ser muy poco conocida su constitución química, sumado a la presencia de alcaloides pirrolizidínicos de probada actividad hepatotóxica en gran parte de la planta, limita notoriamente cualquier aplicación terapéutica para esta especie.

Summary

Heliotropium amplexicaule (Borraginaceae) is a South American herb known as blue heliotrope, and popularly used as a diuretic, sudorific and anti-cough agent. However, the therapeutic use of this plant is quite limited mostly due to the presence of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, together with the fact that phytochemical and pharmacological studies are virtually nonexistent.

Descripción botánica

Hierba perenne de unos 10-30 cm de altura. Tallos decumbentes, ramificados. Hojas híspidas, alternas, lanceolado-elípticas, con borde ligeramente sinuoso, casi sésiles. Inflorescencias címosas uníparas, escorpioides. Flores liláceas; cáliz con 5 sépalos iguales, vellosos y apenas soldados en la base; limbo de la corola con lóbulos muy obtusos, apenas notables, tubo corolino algo infundibuliforme, veloso externa e internamente; estambres-5, anteras sésiles, lineares no apiculadas; gineceo con estigma cónico. Fruto formado por clusas biseminadas, rugosas. La planta florece casi todo el año (Monti et al., 2003).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Heliotropium* L. comprende más de 200 especies distribuidas en las regiones templadas o cálidas de ambos hemisferios. La planta crece en América del Sur, más precisamente en el norte, litoral y centro de Argentina, sur de Bolivia y Brasil, y en Uruguay. Suele hallarse al costado de caminos, campos, accesos a rutas, etc (Marzocca, 1997). En el siglo XIX fue introducida en Australia, como planta ornamental.

Agrotecnología del cultivo

No hay información sobre su cultivo. Es una especie considerada como maleza para los cultivos en algunas regiones del mundo, incluyendo Australia y América del Norte. La planta se propaga por semillas, preferentemente entre verano y otoño.

Parte utilizada

Hojas.

Historia

Hieronymus (1882) señaló para esta especie propiedades sudoríferas. En el siglo XIX fue introducida en Australia, como planta ornamental.

Usos etnomedicinales

Se le atribuyen propiedades sudoríferas, diuréticas y antigotas (Orfila y D'Alfonso, 1998; Ratera y Ratera, 1980; Núñez y Cantero, 2000). En Salta se utiliza la parte aérea (mezclada con leche) en infusión, como antitusiva y para los resfriados (Martínez y Pochettino, 2004). La especie emparentada *H. curassavicum* L. var. *atgentinum* Johnston, conocida

como *doble gama*, es empleada como hipocolesterolemiantre (Pochettino y Martínez, 1998). En Brasil emplean *H. amplexicaule* por vía externa (tanto infusión como decoción de las hojas) como desinfectante y antiséptico (Marzocca, 1997).

Composición química

Se indica la presencia de *alcaloides pirrolizidínicos* en la raíz, hojas y semillas (Willamán y Schubert, 1961). No se han reportado otros estudios fitoquímicos hasta el presente.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron estudios farmacológicos con esta especie. Existen varios ensayos realizados con otras especies del género *Heliotropium*, en los cuales se ponen de manifiesto importantes actividades antibacterianas en todos los casos, lo cual parece ser una constante de este género (Elegami *et al.*, 2001; Jain *et al.*, 2001; Modak *et al.*, 1995; Sing *et al.*, 2002).

Toxicología - Efectos adversos

La presencia de *alcaloides pirrolizidínicos* en la mayor parte de la planta (de comprobada actividad hepatotóxica) hace no recomendado su uso por vía oral, especialmente en el caso de tomas muy prolongadas (Catalfamo, 1982; Smith y Culvenor, 1981). Han ocurrido varias intoxicaciones en el ganado tras ingerir esta planta, lo cual puede llegar también al hombre tras la ingesta de carne de esos animales (Ketterer *et al.*, 1987).

Los *alcaloides pirrolizidínicos* una vez ingeridos se absorben a nivel gastrointestinal, hidrolizándose rápidamente por medio de *estearasas* intestinales generando *necinas*, las cuales se eliminan con facilidad sin producir toxicidad. No obstante, cuando los *ácidos carboxílicos* se esterifican y los alcaloides se encuentran ramificados, la hidrólisis no puede ser llevada a cabo, por lo que son dirigidas hacia hígado

y son metabolizadas de manera oxidativa conformando estructuras pirrólicas muy reactivas, responsables de la toxicidad hepática, en primer lugar, y pulmonar en segunda instancia. El mecanismo de toxicidad está basado en la producción del alcaloide *di-dehidropirrolizídínico*. Estos ésteres pirrólicos son agentes alquilantes muy potentes, pudiendo sustituir sistemas nucleicos (con base en ADN) capaces de generar efectos carcinogénicos (Villar del Fresno, 1999).

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia, niños y ancianos. Cualquier empleo medicinal realizado con esta especie deberá ajustarse a la norma riesgo/beneficio, siendo ingenericia del médico actuante consensuar los eventuales beneficios que pueda generar su prescripción.

Status legal

El género (en su totalidad) se encuentra dentro del anexo II de la Disposición 1637/01 de especies medicinales que no pueden ser registradas en Argentina como suplemento dietario. Asimismo, figura en la disposición ANMAT nº 1788/2000 que indica su exclusión para el registro como medicamento fitoterapico (ANMAT, 2001).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

No se han establecido para uso oral. No obstante, existen en el mercado farmacéutico tinturas madre de *heliotropo* con indicación hipocolesterolemiente, aunque no se especifica en ningún caso el nombre científico de la especie en cuestión. Se estima que en tomas cortas (no mayores a una semana) los *alcaloides pirrolizidínicos* no tendrían tiempo ni capacidad suficiente para generar hepatotoxicidad. Igualmente se recomienda consultar con el médico o autoridades sanitarias, sobre la eventual toma de productos conteniendo *heliotropo*.

Referencias

- ANMAT. Disposición 1637/2001 y Disposición Nº 1788/2000. Boletín Oficial, 2001.
- Catalfamo J. Accumulation of alkaloids and their necines in *Heliotropium curassavicum*, *H. spathulatum* and *H. indicum*. Phytochemistry. 1982; 21: 2669-2675.
- Elegami A, Almagboul A, Omer M, El-Tohami M. Sudanese plants used in folkloric medicine: screening for antibacterial activity. Part X. Fitoterapia. 2001; 72: 810-817.
- Hieronymus J. Plantae Diaphoricae Florae Argentinae. Buenos Aires: Casa Peuser, 1882.
- Jain S, Singh B, Jain R. Antimicrobial activity of triterpenoids from *Heliotropium ellipticum*. Fitoterapia. 2001; 72: 666-668.
- Ketterer P, Glover P, Smith L. Blue heliotrope (*Heliotropium amplexicaule*) poisoning in cattle. Aust Vet J. 1987; 64: 115-117.
- Martínez M, Pochettino M. Microambientes y recursos vegetales terapéuticos: conocimiento local en Molinos, Salta, Argentina. Zonas Áridas 2004; 8: 1-16.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina, Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Modak B, Torres R, Arrieta A, Mendoza L, Urzúa A. Actividad antibacteriana de los exudados resinosos de especies del género *Heliotropium* y sus componentes puros. 2º Congreso de Plantas Medicinales de Chile. El Canelo de Nos, Chile. 28-31 oct 1995. Abstract P-288.
- Monti C, Novoa M, Vizcaino C. Anatomía y Etnobotánica de Dos Especies de *Boraginaceae* de la Provincia Pampeana (Argentina) Usadas en Medicina Popular. Acta Farm Bonaerense 2003; 22: 197-201.
- Orfila E, D'Alfonso C. Catálogo Preliminar de la Flora Medicinal Serrana de Azul (Provincia de Buenos Aires). Dominguezia. 1998; 15: 27-38.
- Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina. Estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos, Provincia de Salta, Argentina. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Ratera E, Ratera M. *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Singh B, Sahu P, Singh S. Antimicrobial activity of pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium subulatum*. Fitoterapia. 2002; 73: 153-155.
- Smith L, Culvenor C. Plants sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. J Nat Prod. 1981; 44: 129-152.
- Villar del Fresno S. Farmacognosia General. Madrid: Síntesis, 1999; 278-279.
- Willamán J, Scubert G. Alkaloid-bearing plants and their contained alkaloids. Technical Bulletin Nº 1234 (Washington, EEUU), 1961.

Incayuyo

Nombre Científico: *Lippia integrifolia* (Gris.) Hieron.

Familia: Verbenaceae.

Sinonimia: *Lippia boliviensis* Rusby.

Nombres populares:

Español: *incayuyo, té del inca, poleo, puleo.*



Resumen

En Argentina el incayuyo (*Lippia integrifolia* – Verbenaceae) se encuentra en la región cordillerana del monte, es decir la zona árida del oeste del país comprendiendo las provincias de La Rioja, Catamarca, Salta, Tucumán, San Luis, Córdoba y San Juan. La infusión de las partes aéreas se utiliza en el tratamiento de afecciones digestivas, y como diurético, emenagogo, estomacal y tónico nervioso. Dicha acción podría estar concentrada en el aceite esencial, ya que la lactona sesquiterpénica africaneno, uno de sus principales componentes químicos, demostró propiedades antiinflamatorias e hipotensoras.

Summary

In Argentina *Lippia integrifolia* (Verbenaceae) grows in the Northwestern region including the provinces of La Rioja, Catamarca, Salta, Tucumán, San Luis, Cordoba and San Juan. The infusion of the aerial parts is used in the treatment of digestive disorders, and as a diuretic, emmenagogue, stomachic and tonic agent. Some of these actions could be due to the presence of africanene in the essential oil, a sesquiterpene lactone with antiinflammatory and hypotensive action.

Descripción botánica

Especie aromática caracterizada por presentar hojas oval-lanceoladas cuando la planta es adulta, o cortamente pecioladas cuando jóvenes con ápice agudo y de 2-3 cm de largo por 4-6 mm de ancho. Las hojas son enteras, verde claras, con borde ligeramente incurvado hacia el envés y nervadura central prominente visible por la cara inferior. Las flores son blancas, con corola de 5-6 mm y fruto formado por dos mericarplos separables en la madurez con semillas exalbuminadas en su interior (Schiuma, 1997; Coll Aráoz y Ponessa, 2003).

San Luis, Córdoba (Mina Clavero) y San Juan. Es una especie sobreexplotada que ha perdido cobertura y variabilidad genética, haciéndose difícil encarar un cultivo racional y sostenido. Se encuentra dentro de las 20 especies nativas argentinas en peligro de extinción (Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

La reproducción del incayuyo se realiza por semillas, y por estacas. La reproducción por semillas es una forma poco frecuente, dado la lentitud del crecimiento y la facilidad con que se puede reproducir por otros métodos. Las semillas son muy pequeñas, siendo el peso de 1000 de ellas = 0,20 g. (Schiuma, 1997). En la naturaleza es la forma habitual: un desmonte sin cuidados se ve invadido por esta especie y otras como espinillos (*Acacia caven*), moradillos (*Schinus dependens*), etc. en pocos años. La reproducción por esquejes se hace de tallos leñosos obtenidos de plantas adultas. El espaciamiento debe

Distribución geográfica - ecología

El género *Lippia* comprende alrededor de 160 especies de las regiones tropicales y templadas de América y África. En Argentina el incayuyo se encuentra en la región cordillerana del monte, es decir la zona árida del oeste del país comprendiendo las provincias de La Rioja, Catamarca, Salta, Tucumán,

arrojar una densidad de plantación de 12 a 20 mil plantas por hectárea, adecuando las distancias a las maquinarias disponibles y la fertilidad del suelo. Por lo general se tiende a realizar el cultivo en filas distanciadas 1,00 metros o mayores. Requiere suelos profundos y fértiles, a pleno sol. Tratándose de una especie que recientemente ha entrado en cultivo, las labores, la fertilización y la lucha contra plagas y enfermedades, así como el manejo en general, deben ser estudiados y ensayados en cada caso (Herbotecnia, 2005; Passera y Ambrosetti, 1997). Con respecto a las labores, es conveniente efectuar riegos desde el inicio de la primavera (época en la cual éstas son escasas en la región serrana de Córdoba). Los cuidados posteriores a la plantación se reducirán a carpidas, deshierbes y control de plagas. Una plantación puede mantenerse en producción varios años, lo que depende sobre todo de los cuidados y del manejo que se le efectúe. Las ramas con hojas, para el secado, se depositan sobre piso de conglomerado de cemento, a la sombra, 8 días. Las hojas despalilladas, pasan a la zaranda mecánica para la separación de ramitas, pecíolo, etc. Luego del embolsado se acopia en lugar seco. Las hojas secas suelen ser muy higroscópicas. En 8 horas de trabajo pueden recolectarse (con motoguadaña) unos 250-300 kg, siendo el rendimiento verde-seco en hojas del 9%, en ramas deshojadas del 42%. Las ramas se trozan a máquina de cizalla (Schiuma, 1997).

Parte utilizada

Hojas desecadas o sumidades floridas.

Adulterantes

Pueden existir confusiones durante la recolección de *incayuyo*. *L. integrifolia* está taxonómica y fitogeográficamente relacionada con otras Verbenáceas aromáticas también conocidas como *poleo*: *Lippia turbinata* Gris. y *Lippia fissicalyx* Troncoso, debido a la constitución y propiedades similares de su aceite esencial. No obstante existen diferencias anatómico-morfológicas que distinguen unas de otras (Bassols y Gurni, 1993; Coll Aráoz y Ponessa, 2003). *Lippia integrifolia* y *L. boliviensis* son especies afines que comparten la presencia de apéndices en las anteras, aparentemente glandulares. Diversos autores las distinguen por la forma y el margen foliar. Sin embargo, tanto el fenograma como la distribución de los ejemplares en el análisis de componentes principales sugieren que no existe un límite preciso entre ambos taxones y no hallándose caracteres que permitan diferenciarlos. Consecuentemente, se incluye a *Lippia boliviensis* bajo la sinonimia de *L. integrifolia* (Denham et al., 2006).

Historia

Es una planta muy empleada en medicina popular argentina desde épocas de la colonia. El nombre genérico es debido al explorador francés A. Lippi. La denominación de té del inca hace mención al empleo que le daba esta cultura que, a través del llamado *corredor del Inca*, llegó hasta la zona cordillerana de Argentina. Debido a su similitud con *Lippia turbinata* el botánico Grisebach la consideró como una variedad, de ahí que también se la clasificó como *L. turbinata* var. *integrifolia* Gris. (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

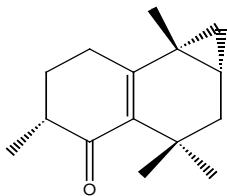
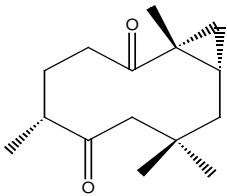
La infusión de las hojas y sumidades se emplea en dispepsias, flatulencias, dolores cólicos estomacales y en casos de *empacho* en los niños. También como diurético, emenagogo, estomacal y tónico nervioso. Sus propiedades aromáticas hacen que se emplee extensamente en la constitución de bebidas amargas o aperitivos sin alcohol (Martínez Crovetto, 1981; Ratera y Ratera, 1980)

Constitución química

Aceite esencial: Es de consistencia viscosa, amarillenta y aroma alcanforado, compuesta principalmente por *cineol*, *alcanfor*, *limoneno*, *dipenteno*, *humulenediona*, *africaneno* (lactona sesquiterpélica), *lipiona*, *dihidrolipiona*, *lipiafenol*, *carvona*, *hidroxi-p-mentadien-2-ona*, *integritololian-1,5-diona*, *lippifoli-1(6)-en-5-ona*, *1,6-cis-lippifolian-1α-ol-5-ona*, *1,6-trans-lippifolian-1α-ol-5-ona*, *lippifoli(6)-en-4β-ol-5-ona*, *asterisca-3(15),6-dieno* y sesquiterpenos relacionados. También fueron aislados los triterpenoides *ácido lantanílico*, *ácido lantanólico*, *ácido camárico* y *ácido románico* (Bandoni et al., 1972; Dartayet et al., 1984; Delfini y Retamar, 1974; Fester et al., 1951; Fricke, 1999; Lamparosa, 1997; Ricciardi et al., 1981). Un estudio exhaustivo del aceite esencial mostró que está compuesto por al menos 40 componentes, incluyendo cantidades importantes de monoterpenos oxigenados (44.35%). El *borneol*, la *lippifoli-1(6)-en-5-ona* y el *terpinen-4-ol* (>8.5%) serían los principales componentes (Lima et al., 2011).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento se han desarrollado pocos estudios farmacológicos con esta especie. El aceite esencial en su conjunto presenta propiedades digestivas, eupépticas, aromatizantes y carminativas, avaladas por su uso tradicional desde hace más de dos siglos.



Actividad digestiva: El extracto acuoso de las partes aéreas de *Lippia integrifolia* fue ensayado a efectos de evaluar las actividades coleréticas y antiespasmódicas, profesadas por la medicina popular. Dosis de 250, 500 y 750 mg/kg fueron administradas oralmente a ratas, observándose aumento significativo del flujo biliar y de la salida de ácidos biliares. El extracto también exhibió una importante reducción de las contracciones inducidas por *acetilcolina*, *cloruro de calcio* y *cloruro de potasio*, en yeyuno aislado de ratas. Estos efectos se deberían en gran medida al tenor en *ácidos mono* y *dicafeoilquínicos* (Gorzalcany *et al.*, 2008).

Actividad antimicrobiana: La fracción de *flavonoides* de los extractos de *incayuyo* posee actividad antimicrobiana *in vitro* frente a gérmenes Gram positivo y negativo (Hernández *et al.*, 2000). Por su parte los *triterpenoides* evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Alonso, 2004). También demostró esta especie actividad antifúngica frente a los dermatofitos *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *T. rubrum*, así como también actividad antimicrobiana moderada frente a diferentes microorganismos (Lima *et al.*, 2011). En el control de vectores, demostró acción repelente frente al mosquito *Aedes aegypti* (Gleiser *et al.*, 2011). Los extractos orgánicos y acuosos mostraron actividad tripanocida *in vitro* frente a epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la Enfermedad de Chagas, con una inhibición superior al 70% para concentraciones de 100 microg/ml.

Otras actividades de interés: El *africaneno* demostró propiedades antiinflamatorias e hipotensoras de manera dosis-dependiente (Reddy *et al.*, 1999). Los polifenoles presentes en el extracto acuoso de partes aéreas demostraron *in vitro* actividad antioxidante (Ricco *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

El *limoneno* en altas dosis puede causar irritación gástrica. El *africaneno* exhibe efectos citotóxicos tanto *in vitro* como *in vivo* (Reddy *et al.*, 1999). No obstante, el uso tradicional de *incayuyo* nunca ha reportado cuadros de adversidad o toxicidad en dosis adecuadas. Ni las infusiones ni las decociones hechas con esta especie han demostrado actividad genotóxica en el ensayo del cometa (esta técnica permite la evaluación de los niveles de daño sin la necesidad de trabajar con células en proliferación). La ausencia de genotoxicidad, sumada a una marcada actividad antioxidante, justificaría el empleo de las infusiones y cocimientos en el tratamiento de aquellas patologías donde los agentes antioxidantes juegan un importante rol terapéutico (Ricco *et al.*, 2010).

Contraindicaciones

Como cualquier especie rica en aceites esenciales, no debe prescribirse en niños pequeños, embarazo (efecto emenagogo de las hojas) y durante el curso de enfermedades neurológicas.

Status legal

El *incayuyo* está clasificado en el Código Alimentario Argentino para la preparación de bebidas por destilación, infusión, maceración, etc.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 2%. Tomar 2-3 tazas diarias.

Tintura: 20 g de las hojas o partes aéreas en 100 cc. de alcohol de 70°. Tomar 25-30 gotas, 2-3 veces al día en un poco de agua.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine medicinal plants. I. Folklore and phytochemical screening. *Lloydia* 1972; 35: 69-80.
- Bassols G, Gurni A. Especies del género *Lippia* utilizadas en medicina popular latinoamericana. Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. San Salvador de Jujuy, 1993. Abstract 10.
- Coll Aráoz M, Ponessa G. Estudio anatomofoliar de *Lippia turbinata* Griseb. IV Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Paneles. Horco Molle, Tucumán. 10-11-12 jul 2003.
- Dartayet G, Catalán C, Retamar J, Gros E. Sesquiterpenoids from *Lippia integrifolia*: Africanone a tricyclic sesquiterpene lactone. *Phytochemistry*. 1984; 23: 688-689.
- Delfini A, Retamar J. L'olio essenziale di *Lippia fissicalyx*. *Essenze, Derivati, Agrumari*. 1974; 44: 23-24.
- Denham S, Múlgura de Romero M, Slanis A, Bulacio E. *Lippia integrifolia* vs *Lippia boliviensis* (Verbenaceae). *Darwiniana* 2006; 44(2): 363-374.
- Fester G, Martinuzzi E, Retamar J, Ricciardi A. Estudio de esencias volátiles de Córdoba y San Luis. *Boletín de la Academia Nacional de Ciencias*. Córdoba, Argentina. 1951; 39: 375-416.
- Fricke C, Hardt I, Konig W, Joulain D, et al. Sesquiterpenes from *Lippia integrifolia* essential oil. *J Nat Prod*. 1999; 62: 694-696.
- Gleiser R, Bonino M, Zygadlo J. Repellence of essential oils of aromatic plants growing in Argentina against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2011; 108: 69-78.
- Gorzalczany S, Sülsen V, Redko V, Vescina C, et al. Choleretic and antispasmodic effects of *Lippia integrifolia* aqueous extract. *Brazilian J Pharmacogn*. 2008; 18(1): 16-20.
- Herbotecnia. Datos sobre cultivo de *Lippia integrifolia*. 2005. www.herbotechnia.com.ar/autoctona.html 03/03/2005.
- Hernández N, Tereschuk L, Abdala L. Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Taffí del Valle (Tucumán, Argentina). *J Ethnopharmacol*. 2000; 73: 317-322.
- Lampasona M de, de Fenik I, Cerda García Rojas C, Mora Pérez Y, et al. *Constituyentes del aceite esencial de Lippia integrifolia* (Grisebach) Hyeronimus. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 1997. Abstract P-230.
- Lima B, López S, Luna L, Agüero MB, et al. Essential oils of medicinal plants from the Central Andes of Argentina: chemical composition, and antifungal, antibacterial, and insect-repellent activities. *Chem Biodivers*. 2011; 8: 924-36.
- Martínez Crovetto R. Fertility-regulating plants used in popular medicine in Northeastern Argentina. *Parodiana*. 1981; 1: 97-117.
- Passera C, Ambrosetti J. *Técnicas de multiplicación de incayuyo (Lippia integrifolia), especie aromática-medicinal de zonas áridas de Argentina*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 1997. Abstract 0-012.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Reddy B, Rao V, Rao B, Dhananjaya N, et al. Isolation and structural determination of new sphingolipids and pharmacological activity of africanene and other metabolites from *Sinularia leptoclados*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1999; 47: 1214-1220.
- Ricciardi A, Pipet N, Romero Fonseca L, Veglia J, Lancelle H. Lippiaphenol (diosphenole) in essential oil of *Lippia turbinata* Gris. *Facena*. 1981; 4: 163-168.
- Schiuma G. Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. *Anales de Saipa* 1997; 15: 13-19.
- Sülsen V, Güida C, Coussio J, Paveto C, et al. In vitro evaluation of trypanocidal activity in plants used in Argentine traditional medicine. *Parasitol Res*. 2006; 98: 370-4.

Jaboncillo

Nombre Científico: *Sapindus saponaria* L.

Familia: Sapindaceae.

Sinonimia: *Sapindus divaricatus* Cambess.; *S. forsythii* DC.; *S. inaequalis* DC.; *S. peruvianus* Walp.

Nombres populares:
Español: *jaboncillo*, *palo jabón*, *quillay* (Argentina), *casita* (Paraguay), *chambibe* (Colombia), *boliche*, *checo*, *chocollo*, *choruro*, *sulluco* (Perú).
Portugués: *ibaro*, *sabonete-de-soldado*, *sabão-de-soldado*.

Inglés: *soapberry*

Guaraní: *iva-ró*.



Resumen

Al igual que otras especies del género *Sapindus*, *S. saponaria* (Sapindaceae) se distribuye preferentemente en las regiones tropicales y subtropicales de América y Asia, siendo empleada como jabón para el lavado de ropa y del cuerpo, habida cuenta de su riqueza en saponinas. Sin embargo y más allá de esa actividad, estudios recientes también han permitido observar en el jaboncillo propiedades antifúngicas, antiulcerogénicas, antihemorrágicas, e insecticidas, lo que sugiere la posibilidad de encontrar nuevas aplicaciones terapéuticas para este árbol.

Summary

As in the case of other species from the genus *Sapindus*, *S. saponaria* (Sapindaceae) is distributed throughout tropical and subtropical regions of America and Asia, and is highly reputed as a natural soap due to its high content of saponins. Recently, however, pharmacological studies have also shown antifungal, antiulcer, antihemorrhagic, and insecticidal activities in soapberry, suggesting that this species may be of further interest from a therapeutically point of view.

Descripción botánica

Árbol de gran porte que puede alcanzar hasta 12 metros de altura; hojas compuestas, alternas, pin-nadas, con 1-5 pares de foliolos, pecioladas (pecíolo anchamente alado), raquis de 8-9 cm de largo; el par de foliolos superior es generalmente más grande que los inferiores. Flores agrupadas en panículas, heteroclámideas, regulares, pentámeras, hermafroditas o unisexuales, de pequeño tamaño y muy fragantes. Cálix compuesto de cinco sépalos libres, orbiculares y cóncavos, de color amarillo-verdoso, provisto de pelos en los bordes. Corola formada por 5 pétalos libres, blanquecinos, lanceolados, pilosos en el borde interno inferior y en los bordes. Fruto conformado por una baya ovoidal, con pericarpio correoso cuando está maduro, color castaño, de 2 mm de diámetro, conteniendo una sola semilla negruzca y subglobosa en su interior. La floración ocurre entre diciembre y febrero y fructifica a partir de marzo (Carrizo *et al.*, 1991; Palacios Vaccaro, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Sapindus* abarca una docena de especies arbóreas de los países cálidos de América y Asia. *S. saponaria* se encuentra ampliamente distribuido en regiones tropicales y subtropicales de América, desde México y La Florida (EE.UU) hasta el nordeste y noroeste de Argentina (Ratera y Ratera, 1980). Aunque originaria del Perú, en Argentina es especie autóctona del bosque montano inferior tucumano, el cual se encuentra al pie de la ladera oriental de las Sierras de San Javier, pertenecientes al sistema subandino (Ponessa *et al.*, 1998). Es árbol típico también de los bosques inundables del Chaco (Mereles y Degen, 1997). La tala indiscriminada en la región hace que esta especie esté en vías de extinción (Ponessa *et al.*, 1998).

Parte utilizada

Fruto, corteza del tallo y secundariamente la raíz.

Historia

Se trataría de una especie nativa del Perú, en donde se hallaron restos arqueológicos precolombinos consistentes en frutos y semillas. El fruto era usado por los Incas para el lavado de ropa y cabello gracias a la gran cantidad de espuma que generaba en su contacto con el agua. De ahí que ha tomado el nombre popular de jaboncillo (Palacios Vaccaro, 1997)

Usos etnomedicinales

La corteza se emplea como diurética, en tanto los frutos se indican para combatir hemorroides y la raíz para la clorosis (Ratera y Ratera, 1980). En el Chaco paraguayo emplean las semillas para la obtención de un aceite que alivia las picaduras del pez raya (López *et al.*, 1987). En el Brasil, las semillas se emplean como insecticida (Guarim Neto *et al.*, 2000). Las raíces y la corteza son consideradas tónicas y astringentes, mientras que el fruto se utiliza en el tratamiento de la anemia (Mors *et al.*, 2000). La corteza y raíz son usados en Perú como astringentes y tónicos, mientras que los frutos en infusión se recomiendan como inductores del sueño, expectorantes y diuréticos. Las semillas mezcladas con frijoles y aplicadas en forma de cataplasmas serían útiles para la consolidación de fracturas. Finalmente, la decocción de la corteza del tallo o raíz se aplica en forma de lavados o baños de asiento en casos de hemorroides, y aplicado externamente en casos de varíceas y como hemostático de heridas leves (Palacios Vaccaro, 1997; Soukup, 1986).

Otros usos

Muy empleada en la industria maderera (Ricker y Daly, 1998). Los frutos se utilizan como jabón, tanto para limpieza corporal como para el lavado de ropa (Ratera y Ratera, 1980).

Composición química

Hojas: En material fresco proveniente de Tucumán (Argentina) se identificaron los siguientes compuestos: *fosfolípidos* (0.31 mg/g), *esteroles* (0.30 mg/g), *glicolípidos* (0.6 mg/g) y *triglicéridos* (0.25 mg/g) (Ponessa *et al.*, 1998).

Frutos: *saponinas* hasta un 37% (Font Quer, 1974), derivadas principalmente de los triterpenos *hederagenina* y *ácido oleanólico*, y oligoglicósidos de sesquiterpenos acíclicos, entre ellos: 3- β -O-[α -L-rhamnopiranosil-(1 \rightarrow 3)- β -D-glucopiranosil]-*hederagenina* identificado en la fracción etil-acetato del pericarpio (Pelegrini *et al.*, 2008). También se destacan la presencia de *taninos*, *flavonoides* (*rutina*, *luteolina* y 4-metoxiflavona), *gomas*, *azúcares* y aceites no secantes (Abreu Girado, 2006; Palacios Vaccaro, 1997).

Corteza: *saponinas* (Toursarkissian, 1980)

Raíz: *saponinas* (Toursarkissian, 1980), *taninos*, *azúcares* y *gomas* (Palacios Vaccaro, 1997).

Corteza del tallo: *taninos*, *azúcares* y *gomas* (Palacios Vaccaro, 1997).

Semillas: presencia de flavonoides, lípidos y esteroles en las fracciones apolares de extractos de la semilla.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no realizaron estudios en humanos. Entre otros estudios farmacológicos, destacan las investigaciones realizadas en el campo de la actividad antifúngica, antiulcerogénica y antihemorrágica de los extractos.

Actividad antifúngica: El extracto hidroalcohólico del pericarpio del fruto mostró actividad frente a cuatro muestras de *Candida* obtenidas de secreciones vaginales de mujeres con candidiasis vulvo-vaginal: *C. albicans* cepa ATCC 90028, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, y *C. tropicalis*. El fraccionamiento bioguulado del extracto llevó a la identificación de dos saponinas triterpélicas acetiladas, las cuales mostraron la mayor actividad frente a *C. parapsilosis* (Tsuzuki *et al.*, 2007). En un estudio posterior se observó que los extractos hidroalcohólico y butanólico administrados por vía intravaginal (0.1 mL a concentraciones de 1%, 2.5% y 5%), poseen actividad fungicida en candidiasis inducida en ratones con *C. glabrata* azol-resistente y *C. albicans* azol-susceptible y azol-resistente, con un nivel de acción similar al observado para el *fluconazol*, utilizado como droga de referencia (Damke *et al.*, 2011).

Acción antiulcerogénica: Algunas investigaciones en ratas demostraron actividad antiulcerogénica en los frutos administrados por vía oral luego de ligadura pilórica. El efecto inhibitorio de los extractos sobre las lesiones inducidas por estrés fue comparable al demostrado por la *cimetidina*, utilizada como estándar. Entre los componentes más importantes de dicha actividad figuran saponinas y taninos. También se observó una reducción en el volumen y concentración de ácido clorhídrico luego del suministro de los extractos, a la vez que se redujo el índice de lesión en el ensayo agudo (Meyer Albiero *et al.*, 2002).

Actividad antihemorrágica: Los extractos etanólico, acuoso y acetato de etilo neutralizaron las hemorragias producidas por el veneno de serpiente *Bothrops asper* en ratones. Es posible que los *taninos* presentes en esta especie jueguen un papel

importante en la actividad descripta, ya que estos compuestos actúan en forma quelante sobre el zinc, acción necesaria durante la catálisis de las metaloproteininas con acción hemorrágica presentes en el veneno (Castro *et al.*, 1999). Respecto a ello, un estudio reciente demostró que el extracto hidrometanólico elaborado a partir de los callos de esta especie, ejerce efectos de tipo alexifármaco frente a los venenos y toxinas provenientes de *Bothrops jararacussu*, *B. moojeni*, *B. alternatus* y *Crotalus durissus terrificus*. Entre los compuestos presentes en el extracto destaca el estigmasterol, el cual demostró inhibir la actividad enzimática y miotóxica de la fosfolipasa A2 presente en los venenos (Da Silva *et al.*, 2012).

Otras acciones de interés: El extracto etanólico del fruto demostró actividad citotóxica sobre el tumor ascítico de Ehrlich. En dicha actividad jugaría un rol muy importante el *ácido oleánico* (Sarragiotto *et al.*, 2001; Meyer Albiero *et al.*, 2001). Por otro lado, vale la pena destacar que utilizando técnicas de fraccionamiento bioguiado se aislaron *saponinas* con actividad molusquicida (Zani *et al.*, 2002), mientras que el extracto etanólico de frutos produce alteraciones morfohistológicas en larvas de *Aedes aegypti* (Barrera, 2005). Macedo *et al* (2011) aislaron de las semillas un inhibidor de *tripsina* con actividad inhibidora de *proteasas* en larvas de *Anagasta kuehniella*, *Corcyra cephalonica*, *Diatraea saccharalis* y *Anticarsia gemmatalis*. La saponina presente en frutos: 3- β -O-[α -L-rhamnopyranosil-(1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosil]-*hederagenina* demostró *in vitro* propiedades antibacterianas, en tanto otro grupo de saponinas evidenció propiedades molusquicidas (Pelegrini *et al.*, 2008). Los extractos hidroetanólico y butanólico, así como las saponinas purificadas obtenidas de los frutos, demostraron *in vitro* efectos espermicidas empleando una concentración efectiva mínima (CEM) de 2.5 g/% para ambos extractos y de 1.25 g/% para la fracción con saponinas. La CEM que provoca 50% de inmovilización de espermatozoides fue de 0.5 g/% para el extracto hidroetanólico

y la fracción saponínica, llegando a 0.1 g/% para el extracto butanólico. Estos resultados indicarían una eventual utilización de los extractos de *Sapindus saponaria* para su empleo como espermicida en forma de crema vaginal (Damke *et al.*, 2013). Por último, los extractos mencionados resultaron efectivos frente a cepas clínicas de *Trichomonas vaginalis*, mostrando una CIM=0.156 mg/ml para los extractos hidroetanólico y butanólico, y de 0.078 mg/ml para la fracción saponínica (Damke *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

No existen reportes de toxicidad en humanos. Si bien un estudio hecho por Michalowski (1954) en Paraguay demostró que la especie podría ser tóxica para el ganado, en Argentina no se han documentado casos de toxicidad en los animales que comen sus hojas y frutos (Ragonese y Milano, 1984). El suministro oral de extractos de hojas y frutos a ratas con úlceras gástricas experimentales, a lo largo de 30 días de tratamiento, no produjo alteraciones en el cuerpo ni lesiones en los órganos (Meyer Albiero *et al.*, 2002).

Contraindicaciones

Atento el alto tenor en *saponinas* de esta especie, no se deben suministrar extractos por vía inyectable a efectos de evitar fenómenos hemorrágicos característicos de dichos principios activos a través de esta vía de aplicación. La falta de información acerca de la inocuidad de *S. saponaria* durante el embarazo y lactancia, hace que no se deban administrar extractos de esta especie en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Decocción: A partir de la corteza o raíz, 20 g/l, dejando reposar durante 15 minutos. Tomar una taza 3-4 veces al día, o aplicar externamente (Palacios Vaccaro, 1997).

Infusión: A partir del fruto, 20 g/l, dejando reposar durante 15 minutos. Tomar una taza 3 veces al día (Palacios Vaccaro, 1997).

Referencias

- Abreu Guirado O. Potencial medicinal del genero *Sapindus* L. (Sapindaceae) y de la especie *Sapindus saponaria* L. Rev Cubana Plantas Med 2005; 10(3-4): 1-7.
- Barreto C. Estudo das alterações morfohistológicas em larvas de *Aedes aegypti* submetidas ao extrato etanólico da planta *Sapindus saponaria*. Trabalho apresentado no XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Florianópolis, Brasil. 5-10 mar 2005.
- Carrizo J, Gómez S, Aceñolaza P. Guía de árboles del Jardín Botánico Miguel Lillo. San Miguel de Tucumán: Univ. Nacional de Tucumán. Serie Monografías y Didáctica. Nº 13. 1991; 19.
- Castro O, Gutiérrez J, Barrios M, Castro I, *et al*. Neutralization of the hemorrhagic effect induced by *Bothrops asper* (Serpentes: Viperidae) venom with tropical plant extracts. Rev Biol Trop. 1999; 47: 605-616.
- Da Silva M, Marcussi S, Fernandes R, Pereira P, Januário A, França S, Da Silva S, Soares A, Lourenço M. Anti-snake venom activities of extracts and fractions from callus cultures of *Sapindus saponaria*. Pharm Biol. 2012; 50(3):366-75.
- Damke E, Tsuzuki J, Cortez D, Ferreira I, *et al*. In vivo activity of *Sapindus saponaria* against azole-susceptible and -resistant human vaginal Candida species. BMC Complement Altern Med. 2011; 11: 35.
- Damke E, Tsuzuki J, Chassot F, Cortez D, Ferreira I, Mesquita C, Da Silva V, Svidzinski T, Consolaro M. Spermicidal and anti-Trichomonas vaginalis activity of Brazilian *Sapindus saponaria*. BMC Complement Altern Med. 2013; 13:196
- Font Quer P. Botánica pionera. Buenos Aires: Sopena, 1974.
- Guarim Neto G, Rodrigues Santana S, Valdete Bezerra da Silva. Notas etnobotânicas de especies de Sapindáceas Juss. Acta Bot Bras. 2000; 14: 327-334.
- López J, Little E, Ritz G, Rombold J, Hahn W. Árboles comunes del Paraguay. Asunción (Paraguay): Cuerpo de Paz, 1987.
- Macedo M, Diz Filho E, Freire M, Oliva M, *et al*. A trypsin inhibitor from *Sapindus saponaria* L. seeds: purification, characterization, and activity towards pest insect digestive enzyme. Protein J. 2011; 30: 9-19.
- Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal (Paraguay). Parodiana. 1997; 10: 75-89.
- Meyer Albiero A, Sarragiotto M, Fujimura A, Bacchi E. Citotoxic activity of *Sapindus saponaria* fruits on Ehrlich ascitic tumor cells. Acta Farm Bonaer 2001; 20(3): 169-71.
- Meyer Albiero A, Aboin Sertie J, Bacchi E. Antiulcer activity of *Sapindus saponaria* L. in the rat. J Ethnopharmacol. 2002; 82: 41-44.
- Michalowski M. Catálogo sistemático de las malezas del Alto Paraguay. Asunción: Boletín del Ministerio de Agricultura y Ganadería, 1954.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Palacios Vaccaro J. Plantas medicinales nativas del Perú. Serie Ciencias. Lima: CONCYTEC, 1997.
- Pelegrini D, Tsuzuki J, Ciomar A, Amado B, *et al*. Biological Activity and Isolated Compounds in *Sapindus saponaria* L. and other Plants of the Genus *Sapindus*. Lat. Am J Pharm. 2008; 27 (6): 922-7.
- Ponessa G, Zenoff A, Parrado M, Moreno H. Morfoanatomía y composición lipídica en hojas de *Sapindus saponaria* L. (Sapindaceae) y *Tipuana tipu* (Benth.) O. Kunth. (Leguminosae). Lilloa. 1998; 39: 137-146.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. 2 ed. Tomo 2. Fasc. 8-2. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Ricker M, Daly D. Botánica Económica en Bosques Tropicales. Distrito Federal (México): Diana, 1998.
- Sarragiotto M, Albiero A, Fujimura A, Bacchi E. Cytotoxic activity of *Sapindus saponaria* L. fruits on Ehrlich ascitic tumor cells. Acta Farm Bonaerense. 2001; 20: 169-171.
- Soukup J. Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Tsuzuki J, Svidzinski T, Shinobu C, Silva L, *et al*. Antifungal activity of the extracts and saponins from *Sapindus saponaria* L. An. Acad. Bras. Cienc. 2007; 79: 577-83.
- Zani C, Almeida Alves T, Ribeiro A. Saponinas moluscidas isoladas de *Sapindus saponaria*. Rio de Janeiro: Laboratório de Química de Produtos Naturais. Instituto Fio-Cruz, 2002.

Jacarandá

Nombre Científico: *Jacaranda mimosifolia* Don.

Familia: Bignoniaceae.

Sinonimia: *Jacaranda ovalifolia* R. Br.; *J. chelonia* Griseb.; *J. filicifolia* D. Don.

Nombres populares:

Español: *jacarandá, mazaré, palo mármol, tarco* (Argentina), *caroa* (Paraguay), *gualanday* (Colombia y Bolivia).

Portugués: *jacaranda-mimoso, caraúba, caroba do mato, carobuçu, marupá, marupá falso, parapará, simaruba copaia, simaruba falsa*.

Inglés: *jacaranda, green ebony*.



Resumen

Jacaranda mimosifolia (Bignoniaceae), conocido por el nombre común de jacarandá, es un árbol de gran porte que crece en diversas regiones de América del Sur. De acuerdo a la información obtenida hasta la actualidad, puede sostenerse la validación del empleo de las hojas por vía externa en afecciones cutáneas (inflamaciones e infecciones), dada la comprobada actividad antimicrobiana y antiinflamatoria de sus componentes. El compuesto jacaranona (común en otras Bignonáceas) también despertó algún interés científico dentro del campo oncológico experimental.

Summary

Jacaranda mimosifolia (Bignoniaceae), also known by the vernacular name of jacaranda or green ebony, is a large tree that grows in several regions of South America. According to pharmacological information, the external use of the leaves in the treatment of skin disorders (infection and inflammation) could be supported by the fact that antimicrobial and antiinflammatory activities have been described for its components. Some interest has also arisen in the field of experimental oncology for jacaranone, a compound also present in other Bignonaceae.

Descripción botánica

Se trata de un árbol de importante porte, pudiendo alcanzar los 20 metros de altura (o superarlo). Ramaje lenticelado, algo pubescente. Corteza grisácea, oscura, rugosa, formada por pequeñas placas irregulares. Hojas caducifolias (tardíamente), opuestas bipinnadas, de 25-40 cm de longitud, provistas de 10 a 26 pares de pinnas y 10-25 pares de pínnulas lanceoladas, de 0,5-1 cm de largo. Flores hermafroditas, zigomorfas, gamopétalas, muy visitosas, azul-violáceas, de 5 cm de largo, agrupadas en racimos de cimas dicótomas erguidas, de 25-30 cm de longitud. Fruto capsular, leñoso, plano, orbicular, de hasta 6 cm de diámetro. La floración ocurre entre octubre y enero y la fructificación en el verano. Los frutos permanecen mucho tiempo sobre las ramas, coexistiendo los verdes con los maduros del año anterior (Lahitte et al., 1999).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende más de 50 especies. *J. mimosifolia* crece en el Paraguay, Bolivia, sur de Colombia, noroeste de Argentina (desde Jujuy hasta Catamarca, preferentemente en el territorio de las Yungas) y sur de Brasil. Cáceres (1995) cita la introducción de esta especie en 14 Departamentos de Guatemala. Desde el punto de vista ornamental, ha sido introducido en muchos países de África.

Agrotecnología del cultivo

Se multiplica por semillas o estaca en semilleros, con un repique a bolsas a las 6-8 semanas, cuando las plántulas están bien enraizadas, siendo de crecimiento medio. En cercos vivos se puede aprovechar la biomasa que se obtiene por desmoeche a 1,5-2,5 metros de distancia. La especie se adapta bien en climas húmedos tropicales y subtropicales, hasta 1.500 msnm. Puede cultivarse en cualquier tipo de suelo que esté bien drenado (Geilfus, 1989).

Parte utilizada

Se emplean las flores y/o las hojas secas.

Historia

El nombre popular *jacarandá* es el nombre vernáculo guaraní asignado a esta especie, que significaría *madera dura u olor fuerte*. Para otros derivaría de las voces *ya* = “capacidad”, *cae* = “secar”, *ra* = “así será” y *nda* = “sin discusión” (Lahitte et al., 1999). No se tienen referencias de uso en tiempos precolombinos. La flor de *jacarandá* compitió con la del *seibo* para ser elegida como flor nacional.

Usos etnomedicinales

En Paraguay se utiliza la corteza como anticonceptivo (Hnatyszyn, 1974). Algunos guaraníes de Paraguay emplean una fórmula abortiva en base a *Tabebuia aurea*, *Ruta graveolens* y *Jacaranda mimosifolia* (Jones, 1995). En Argentina, la infusión de las hojas se emplea por vía interna como antisifilítica, y por vía externa (cataplasma) para cicatrizar heridas. También en forma de gárgaras en casos de amigdalitis (Lahitte et al., 1998). En Ecuador emplean la decocción de la corteza para tratar enfermedades venéreas y como depurativo de la sangre (Acosta Solís, 1992).

En Guatemala, a partir de su introducción, se emplea la infusión y tintura de las flores, hojas y corteza (vía oral) para el tratamiento de la disentería amebiana y otras afecciones gastrointestinales (Acevedo, 1990). En Brasil la raíz es considerada sudorífera, mientras que la corteza es emética, catártica, antisifilítica, y efectiva en el tratamiento de la comezón y uretritis crónica. Las hojas se utilizan en forma externa para afecciones dérmicas, incluyendo sífilis, así como también en gargarismos para las lesiones producidas en la garganta (Mors et al., 2000).

Otros usos

Muy empleado como ornamental. La madera tiene uso en mueblería, ya sea en carpintería general, revestimiento y tallas (Lahitte et al., 1999).

Constitución química

Hojas: El estudio de los componentes polares de las hojas determinó la presencia de una ciclohexanona (*jacaranona*), un glucósido fenilpropanoide, un verbascósido (*acetósido*) y un éster de glucosa (*jacaranosa*). No se encontraron iridoides (Muñoz, 1992 ; Rana et al., 2013). Otros compuestos reportados son: glucósidos fenilacéticos, hidroxiquinonas, flavonoides (*apigenina*, *escutelarina*), saponinas (trazas) y triterpenos (Binutu, 1994; Subramanian et al., 1972), quinoides, lignanos y esteroides como la *espinastero-*

na (Cáceres, 2006).

Corteza: *lupenona*, β -sitosterol y 7,2', 3',4'-tetrahidroxiflavona-3-O-neohesperidósido (Belsare et al., 2004).

Frutos: β -sitosterol, ácido ursólico y escutelaria-7-glucurónico (Belsare et al., 2004).

Semillas: Se aisló un ácido graso denominado ácido jacarandíco = ácido 8-Z, 10-E, 12-Z-octadocatrienoico, que sería el principal componente (Chisholm y Hopkins, 1962; Nugteren, 1987).

Flores: flavonoides (neohesperidósidos y glucósidos de *apigenina*, rutinósidos de *cianidina* y glucósidos de *delfnidina* (Cáceres, 2006).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios en esta especie se concentran, en su mayoría, en la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica, y antitumoral. Para una mayor comprensión, se dividirán las investigaciones de acuerdo con las actividades estudiadas:

Actividad antimicrobiana: La tintura de las flores mostró activa antimicrobiana *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus*. A nivel fúngico se observó actividad frente a *Candida albicans* (Cáceres, 1995). Algunos verbascósidos presentes en las flores también demostraron actividad antimicrobiana *in vitro* (Baeza, 1991). Otros estudios *in vitro* realizados con extractos metanólicos de hojas y corteza demostraron efectos antimicrobianos moderados frente a *Clostridium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. pyogenes* (Binutu y Lajubutu, 1994).

El extracto acuoso mostró actividad antimicrobiana frente a *Bacillus cereus* y *Escherichia coli*, con una efectividad superior a la del antibiótico *sulfato de gentamicina*, utilizado como referencia, mientras que en el mismo estudio se confirmó la acción frente a *S. aureus* (Rojas et al., 2006).

Las hojas poseen actividad antiamebiana frente a *Entamoeba histolytica*, aunque no es activa frente a otros protozoos patógenos del hombre (Magnes et al., 1996).

Oncología experimental: Los extractos etanólico, triclorometánico y éter-petrólico de las hojas demostraron una potente actividad citotóxica frente a las líneas de células tumorales malignas KB (ED_{50} = 15.8 $\mu\text{g/ml}$), P338 (ED_{50} = 1.6 $\mu\text{g/ml}$) y KB-VI (ED_{50} > 20 $\mu\text{g/ml}$). Los mismos extractos en cambio, no demostraron actividad frente a cultivos de astroцитomas (Villarreal et al., 1992). Estudios previos demostraron que la *jacaranona* inhibe *in vitro* la línea

celular de leucemia linfocítica P388, a una dosis de 2 mg/k. En cambio no demostró actividad en la línea celular L-1210 (Farnsworth *et al.*, 1978; Ogura *et al.*, 1975). Los extractos acuoso y etanólico mostró actividad citotóxica frente a células de adenocarcinoma mamario LM2 (Mamone *et al.*, 2011).

Actividad antiinflamatoria - analgésica: El aceite *jacarandá* obtenido del aceite de las semillas demostró una marcada actividad inhibitoria de la enzima *ciclooxygenasa* en modelos inflamatorios experimentales (Nugturen, 1987). Los extractos éter-petrólico, clorofórmico y metanólico de la corteza seca de *J. mimosifolia* demostraron un efecto antiinflamatorio del orden del 56%, 67% y 61%, respectivamente, en el modelo de inducción de edema en pata de rata con *caragenina*. Estos resultados fueron levemente inferiores al observado para *diclofenac sódico*, que alcanzó un 70% de inhibición. La actividad antiinflamatoria se debería a la presencia de esteroles, triterpenos, naftoquinonas y flavonoides, identificados en los diferentes extractos. En cuanto a la actividad analgésica (medida a través del método de latigazo en cola de rata), los porcentajes para los extractos éter-petrólico, clorofórmico y metanólico fueron del 28%, 29% y 39%, respectivamente (Belsare *et al.*, 2004).

Otras acciones de interés: La infusión de las flores demostró efectos espasmolíticos *in vitro* sobre receptores muscarínicos y musculotrópicos de intestino aislado de ratas precontraído con *clorhidrato de acetilcolina* (Cabrera, 1990). La infusión de las flores no evidenció actividad diurética en ratas en dosis de 750-1.000 mg/k (Baeza M., 1991). El extracto hidroalcohólico presentó efecto hipotensor (100-400 mg/kg) e hipotérmico ($IC_{50} = 100\text{mg/kg}$; $LD_{50} =$

655 mg/kg) en ratas. En el efecto hipotensor se especula que pudiera originarse en un bloqueo de receptores α -adrenérgicos (Nicasio y Meckes, 2005). La *jacaranona* demostró propiedades insecticidas *in vitro* (Xu, *et al.*, 2003). La *jacaranona* demostró actividad antioxidante *in vitro* frente al radical DPPH (Rana *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

No existe suficiente información. El extracto clorofórmico de la corteza de la raíz no demostró citotoxicidad en el test de *Artemia salina* (Khan, 1998). En roedores, el compuesto *jacaranona* presentó una $DL_{50} = 150\text{-}200\text{ mg/k}$, produciendo la muerte en los animales por complicaciones neurológicas y hepáticas (Xu, *et al.*, 2003).

Contraindicaciones

Considerando algunos reportes de empleo popular como abortivo, no se aconseja el uso de extractos de *jacarandá* durante el embarazo, hasta tanto verificar la inocuidad de esta especie en dichas circunstancias (Jones, 1995).

Status legal

Las hojas de *J. mimosifolia* están reconocidas para uso medicinal humano (antiséptico, uso externo) por los Ministerios de Sanidad de Bolivia y Colombia (García González, 2000). También figura en el Vademécum Nacional de Guatemala (Cáceres, 2006).

Formas galénicas

(Cáceres, 1995)

Infusión: A partir de las flores, en base a 1-2 g/taza. Para el tratamiento de disentería amebiana o bacilar se recomiendan tres tazas al día.

Tintura (1:8): En etanol de 35%. La dosis es de 1-3 ml.

Referencias

- Acevedo J. Uso de las plantas medicinales en problemas del aparato digestivo. Memorias. V Seminario Nacional de Plantas Medicinales. Ciudad de Guatemala. 1990; 109-116.
- Baeza M. Determinación de la actividad diurética de la hoja de *Cassia fistula*, *Bryophyllum pinnatum* y flores de *Jacaranda mimosifolia*. Tesis. Fac. CCQQ y Farmacia. USAC. Guatemala. 1991; 40.
- Belsare D, Pal S, Subhash C, Mandal J. Antiinflammatory and analgesic activity of stem bark of *Jacaranda mimosifolia* Humb. (Bignoniaceae). Int Soc Ethnobiol. Session 30. Jun 14 2004.
- Binutu O, Lajubutu B. Antimicrobial potentials of some plant species of the Bignoniaceae family. Afr J Med Sci 1994; 23: 269-273.
- Cabrera B. Validación científica de la actividad antiespasmódica *in vitro* de *Cecropia obtusifolia*, *Chenopodium ambrosioides*, *Hyptis pectinata*, *Ljacaranda mimosifolia* y *Yucca elephantipes*. Tesis. Fac. CCQQ y Farmacia. USAC. Guatemala. 1990; 66.
- Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Ciudad de Guatemala: Univ. San Carlos de Guatemala. Ed. Universitaria, 1995.
- Cáceres A. Vademécum Nacional de Plantas Medicinales. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala. 2006.
- Chisholm M, Hopkins C. Isolation and structure of a new conjugated triene fatty acid. J Organic Chemistry 1962; 27: 3137-9.
- De la Peña R. Catálogo de nombres vulgares de la Flora argentina. Santa Fe (Argentina): Universidad Nacional del Litoral. Centro de Publicaciones, 1997.
- Farnsworth N, Cordell G, Ogura M. Phytoquinoid named jacaranone. Patent US Nº 4.078.145, 1978; 3.
- García González M. Legislación iberoamericana sobre Fitofármacos y productos naturales. Ciudad de Guatemala: Cáceres A. (Ed.). CYTED, 2000.
- Geilfus F. El árbol al servicio del agricultor. Santo Domingo: Enda-Caribe/Catie, 1989.
- Hnatyszyn O. Estudio fitoquímico preliminar de plantas medicinales del Paraguay. Rev Soc Científica Paraguaya. 1974; 14: 23-57.
- Jones K. Pau d'Arco. Immune Power. New York (EEUU): Healing Art Press, 1995.
- Khan M. Cytotoxicity assay of some Bignoniaceae. Fitoterapia. 1998; 69: 538-540.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Mamone L, Di Venosa G, Valla J, Rodriguez L, et al. Cytotoxic effects of Argentinean plant extracts on tumour and normal cell lines. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2011; 57 Suppl:OL1487-99.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Muñoz O. Química de la Flora de Chile. Santiago: Dpto. Técnico de Investigación. Universidad de Chile. 1992.
- Nicasio P, Meckes M. Hypotensive effect of the hydroalcoholic extract from *Jacaranda mimosaeifolia* leaves in rats. J Ethnopharmacol. 2005; 97: 301-4.
- Nugteren D, Christ-Hazelhof E. Naturally occurring conjugated octadecatrienoic acids are strong inhibitors of prostaglandin biosynthesis. Prostaglandins. 1987; 33: 403-417.
- Ogura M, Cordell G, Farnsworth N. Potential anticancer agents. III. Jacaranone, a novel phytoquinoid from *Jacaranda caucana*. Lloydia. 1976; 39: 225-257.
- Rana A, Bhangalia S, Singh H. A new phenylethanoid glucoside from *Jacaranda mimosifolia*. Nat Prod Res. 2013; 27(13):1167-73.
- Rojas J, Ochoa V, Ocampo S, Muñoz J. Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: a possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. BMC Complement Altern Med. 2006; 6:2.
- Subramanian S, Nagarajan S, Sulochanna N. Flavonoids of some Euphorbiaceous plants. Phytochemistry. 1972; 11: 1499.
- Villarreal M, Alonso D, Malesio G. Cytotoxic activity of some Mexican plants used in traditional medicine. Fitoterapia. 1992; 63: 518-522.
- Xu H, Zhang N, Casida J. Insecticides in Chinese medicinal plants: survey leading to jacaranone, a neurotoxicant and glutathione-reactive quinol. J Agric Food Chem. 2003; 51: 2544-2547.

Jarilla

Nombre Científico: *Larrea divaricata* Cav.

Familia: Zigofilaceae.

Sinonimia: *Covillea divaricada* (Cav.) Vail; *Neoschroetera divaricada* (Cav.) Briq.; *Schroeterella divaricata* (Cav) Bricq.

Nombres populares:

Español: *jarilla, jarilla hembra, jarilla del cerro, planta brújula.*



Resumen

Si bien el género *Larrea* (Zygophyllaceae) está distribuido en toda América, podría decirse que la especie *L. divaricata* es un tanto exclusiva de algunas regiones de Argentina. Conocida por el nombre común de jarilla, esta especie posee diversos usos medicinales en nuestro país. En la actualidad, la mayoría de los estudios farmacológicos se centran en la actividad antioxidante, antimicrobiana, y antitumoral de los extractos y de uno de los principales componentes químicos, el ácido nordhidroguayarético.

Summary

The genus *Larrea* (Zygophyllaceae) is widely distributed throughout the American continent. However, *L. divaricata* is a small shrub that is almost exclusively found in some regions of Argentina. Popularly known by the common name of jarilla, *L. divaricata* is used for several unspecific medicinal purposes. To date, most of the pharmacological studies in this species have focused on the antioxidant, antimicrobial and antitumour activities of the extracts and of nordhydroguaiaretic acid, one of its main chemical constituents.

Descripción botánica

Arbusto ramoso xerófilo y resinoso, caracterizado por presentar una altura de hasta 3 metros; tallos duros y flexibles; hojas opuestas bifoliadas (folíolos unidos en la base), divergentes y coriáceas; flores solitarias amarillas ubicadas en las axilas foliares provistas de 5 pétalos; fruto piloso con cinco mericarpios que terminan separándose al madurar, cada uno de ellos con una sola semilla lisa (Cabrera, 1965).

Nota: Con el nombre de *jarilla* también se conoce a *Larrea cuneifolia* Cav, especie endémica en Argentina, que se extiende en la provincia fitogeográfica del Monte, desde la provincia de Salta hasta Chubut. Por su parte *L. divaricata* presenta dos subespecies: *L. divaricata* subs. *divaricata* (se extiende en Argentina desde Salta hasta Chubut y en las zonas desérticas de Chile y Bolivia) y *L. divaricata* subs. *tridentata* (Méjico y EE.UU).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Larrea* está distribuido en toda América, desde el sudoeste de los Estados Unidos hasta Chile y Argentina. *L. divaricata* predomina en Argentina en la extensa región fitogeográfica del Monte, que comprende desde la provincia de Salta hasta Chubut. Al sur de Bahía Blanca (Prov. de Buenos Aires) suele encontrarse de manera abundante en la región de Carmen de Patagones. Crece en suelos secos, arenosos, semidesérticos y en campos de pastoreo. La cubierta resinosa de sus hojas (que le brindan un aspecto barnizado) le permite sobrevivir en climas secos o áridos, reduciendo la pérdida de agua y soportando ausencia de lluvias de hasta 2 años. *L. tridentata* (*chaparral*) es un congénere de Norteamérica con bastantes similitudes, aunque se la considera especie diferente (Cabrera, 1965; Mazzocca, 1997).

Parte utilizada

Hojas.

Adulterantes

Pueden existir confusiones durante la recolección de las distintas jarillas. *L. cuneifolia* presenta hojas brevemente pecioladas compuestas de 2 folíolos que están soldados en casi toda su longitud. En *L. divaricata* las hojas poseen 2 folíolos oblongos, agudos, soldados sólo en la parte basal. En el caso de *L. nitida* las hojas están compuestas de 10 a 18 folíolos contiguos (Bandoni, 2004).

Historia

El empleo de la *jarilla* en tierras sudamericanas se remonta a su uso por parte de las distintas etnias nativas en épocas de la colonia. Hieronymus (1882) y Murillo (1889) ya habían citado sus cualidades antiinflamatorias, antimálicas y ginecológicas. En las zonas rurales se empleaba para provocar el aborto en las hembras preñadas de los animales "jarrilleros", como así también para facilitar el parto en las mujeres que iban a dar a luz. En 1894 Lallemand destacó las propiedades en las hojas contra los baños. Incluso en el Paraguay, Sanchez Labrador (1948) hace mención de su uso en la época colonial: "*parecese a la retama, abunda en el Tucumán (Argentina). Sirve para el efecto de arrojar la sangre extravasada, como la antecedente. Es uno de los simples, que están más acreditados en dicha provincia en las caídas de cabellos y otras*"

Agrotecnología de cultivo

Es una planta que no se cultiva en Argentina, dada su abundancia en la naturaleza. Es ideal para jardines o parques de bajo mantenimiento, prosperando sin inconvenientes en lugares secos y ventosos. Resiste muy bien la amplitud térmica (veranos calurosos e inviernos con muchas heladas). Una vez plantada en tierra es de crecimiento rápido. Se han realizado estudios que evaluaron las condiciones óptimas para el crecimiento in vitro de suspensiones celulares, así como la cinética de crecimiento celular y la producción de principios activos (Palacio *et al.*, 2007).

Usos etnomedicinales

Empleada popularmente como antiinflamatoria, balsámica, emenagoga, sudorífica, antidiarreica, antiinfecciosa urinaria y facilitadora del parto en las mujeres (Cabrera, 1965; Soraru y Bandoni, 1978; Ratera y Ratera, 1980). En la provincia de Santiago del Estero (Argentina) se emplean los buches de tisanas de *jarilla* para calmar el dolor de muelas y las tisanas a pequeños tragos como antitusivo. Asimismo la infusión de sus hojas se emplea en casos

de resfriados, fiebre, dolores en puntadas de costado (neumonías), como emenagogo y a mujeres próximas a dar a luz con partos difíciles (Marzocca, 1997). En el noroeste argentino recomiendan la raíz seca herida en un litro de agua para tratar reumatismo, sífilis, gota y enfermedades cutáneas, debiéndose tomar toda esa cantidad en un día. Por vía externa la trituración de sus hojas para tratar sabañones y en forma de lavativa pédica en casos de hiperhidrosis (pies sudorosos) (Pérez de Nucci, 1988). La corteza en decocción por vía externa como antirreumático (también las capas de sus hojas) y como desinfectante de heridas o picaduras de serpientes. El humo sería repelente de insectos (Soraru y Bandoni, 1978).

Otros usos

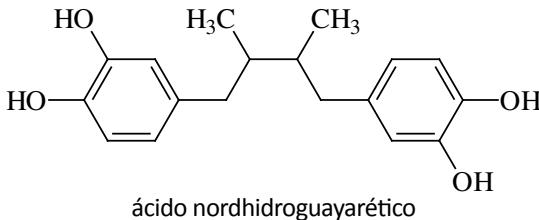
Los productos aromáticos obtenidos de estas especies fueron evaluados en distintas oportunidades por la industria de sabores y fragancias, reconociendo sus posibilidades de aplicación industrial. Existe una extensa bibliografía sobre las posibilidades de aprovechar esta planta por su contenido de *ácido nordihidroguayaratíco*, un reconocido antioxidante industrial, pero no permitido para uso humano (Bandoni, 2004).

Constitución química

Hojas: *campesterol, estigmasterol, sitosterol, larentagenina, ácido lurreico, aeracetina, dihidrometoxiflavona, metroxidroximetil propenil dihidrobenzofuran, flavonoides (gosipetina)* (Anesini *et al.*, 1997).

Resina: Compuestos fenólicos en la cara externa de las hojas, incluyendo *glucósidos flavónicos y flavonólicos*, como así también dos lignanos: el *ácido dihidroguayaratíco* y el *ácido nordihidroguayaratíco* (de este último 7% en tallos y hojas). Los constituyentes fenólicos de la superficie externa de la hoja son idénticos a los de *L. tridentata (chaparral)* (Sakakibara *et al.*, 1976).

Otros: Un alcaloide no identificado en semillas, *ácido guayacónico, taninos, pigmento amarillo, norisoguayacina y dimetoxiisoguayasina* (lignanos), etc. La composición del aceite esencial es bastante compleja (posiblemente más de 300 compuestos) destacando los monoterpenos α y β -pineno, y los isómeros del *eudesmol*, además de una serie de cetonas no saturadas acíclicas (*2-heptanona, 2-undecanona, 2-tridecanona*, etc.). (Bohnsted y Mabry, 1979). Años más tarde Di Leo Lira *et al.* (1999), analizando materiales provenientes de la zona patagónica (Argentina), encontraron muy pocos monoterpenos, pero un notable rendimiento en los isómeros del *eudesmol*, y una gran variabilidad, aún en una misma especie de una misma región y en estados vegetativos similares (Bandoni, 2004).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Existen estudios farmacológicos *in vitro* y en animales, no así en humanos. Los mismos se realizaron en función a uno de los principales constituyentes químicos, el lignano **ácido nordhidroguayarético**, también presente en *L. tridentata*. Los principales estudios se resumen a continuación:

Actividad antioxidante: El **ácido nordhidroguayarético** (ANHG) presente en los tallos y hojas presentó actividad antioxidante en el modelo de inhibición de la enzima *lipooxygenasa*. Gracias a estos resultados, el mismo se empleó en EE.UU. durante un tiempo como preservante de alimentos bajo la forma de suplemento dietario (obteniéndolo a partir de *L. tridentata*). Sin embargo, estudios posteriores demostraron algunos efectos tóxicos relacionados con esta sustancia, incluyendo una inhibición de la función microsomal hepática en animales, lo cual hizo que posteriormente se suspendiera su empleo (Pardini *et al.*, 1970). En otro estudio se determinó que el extracto acuoso incrementa en forma significativa la secreción de *peroxidasa* en un 150%. Los resultados indican que dicha acción se encuentra mediada por los adrenoceptores beta-1. Por otro lado, el **ácido nordhidroguayarético** produjo una disminución en la secreción de *peroxidasa* y de *prostaglandinas* (Anesini *et al.*, 2004). No se descarta que existan otros componentes involucrados en la actividad antioxidante del extracto acuoso (Turner *et al.*, 2007). En la actualidad, se logró eliminar la toxicidad del ANHG, a partir del agregado de sustancias reductoras tales como el **ácido ascórbico** o la **vitamina E**. Este nuevo preparado demostró eficacia tanto en ensayos *in vivo* como durante el procesamiento o almacenamiento de alimentos (Dean, 1999). La actividad antioxidante también estaría involucrada en el efecto citoprotector renal demostrada por un extracto de esta especie frente a la toxicidad inducida por arsenito de sodio (Soria *et al.*, 2007).

Actividad antimicrobiana: La acción antioxidante del **ácido nordhidroguayarético** (presente también en *Guaiacum officinale*) junto a la presencia de otros *lignanos*, produciría una marcada actividad antimicro-

biana (Newall *et al.*, 1996). La misma se confirmó en los extractos acuosos y alcohólicos en microorganismos peniciliorresistentes tales como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Aspergillus niger* (Amani *et al.*, 1997; Anesini y Pérez, 1993). También demostró dicho ácido efectividad *in vitro* frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella spp.* (Gisvold *et al.*, 1974) frente a hongos patógenos humanos (Quiroga *et al.*, 2001) y sobre enterovirus (Mansilla *et al.*, 2007). Respecto a *Pseudomonas aeruginosa* (un germe muy frecuente en infecciones intrahospitalarias) se logró comprender el mecanismo de acción inhibitoria, el cual se centraría en la capacidad del extracto crudo de *jarilla* de generar reacciones cruzadas a través de anticuerpos específicos, contra componentes celulares y extracelulares de la bacteria y alterando las capacidades enzimáticas de la misma (Sasso *et al.*, 2012).

A nivel fúngico, el **ácido norhidroguayarético** (ANHG) en concentración de 500 mg/ml resulta activo frente a seis cepas de *Candida spp* obtenidas de secreciones vaginales y esputo. La CI50 (Concentración Inhibitoria 50%) rondó entre 152,08-413,02 mg/ml. La MCNC (Máxima Concentración No Cítotóxica) se estableció en 40 mg/ml, mientras que la CC50 (Concentración Cítotóxica 50%) fue de 58,16 mg/ml. De estos estudios se concluye la correlación entre CI50 y CC50 la cual no permite vislumbrar índices terapéuticos, y confirma la toxicidad del ANHG limitando su aplicación solo a superficies inertes (Olarte *et al.*, 2007).

A raíz de ello se desarrollaron nuevos extractos libres de ANHG que demostraron ser activos frente a *Candida albicans*, actuando incluso luego de 15 días de su administración. Dicho extracto purificado demostró ejercer su acción por estimulación de la capacidad fagocitaria de los macrófagos, paralelo a un incremento de especies reactivas de oxígeno y producción de óxido nítrico, lo cual lleva a la apoptosis de las células fúngicas (Martino *et al.*, 2011; 2012). El extracto etanólico de las partes aéreas demostró ser activo frente al virus Junín, agente etiológico de la fiebre hemorrágica en Argentina. Su principal componente, el **ácido norhidroguayarético** (ANHG), sería el principal responsable de esta actividad (Königheim *et al.*, 2007).

El extracto etanólico obtenido a partir de las partes aéreas de la droga vegetal seca y pulverizada también demostró actividad antifúngica *in vitro* sobre *Lenzites elegans*, *Schizophyllum commune*, *Pycnoporus sanguineus*, *Ganoderma applanatum*, *Fusarium oxysporum* y *Aspergillus niger*, y en menor proporción frente a *Penicillium notatum* y *Trichoderma sp.* En dicha actividad estarían involucrados compuestos de tipo **fenólico** (Quiroga *et al.*,

2000; 2004a). A su vez, el mismo extracto etanólico demostró propiedades antifúngicas frente a *Saccharomyces carlsbergensis*, con una CIM = 200 µg/ml. Vale la pena aclarar que *L. cuneifolia* evidenció un espectro antifúngico muy similar a *L. divaricata* (Quiroga *et al.*, 2004a). Por su parte, el extracto clorofórmico de partes aéreas demostró actividad fungicida (> 50%) frente a *Macrophomina phaseolina*, *Sclerotium rolfsii*, *Fusarium verticilleoides* y *Fusarium graminearum*, siendo la potencia inhibitoria sobre el crecimiento micelial de dichos fitopatógenos similar a las drogas control Nistatina y Ketocnazol (Vogt *et al.*, 2007).

Respecto a hongos productores de aflatoxinas, la actividad fungitóxica sobre el género *Aspergillus* ha demostrado ser muy interesante (como lo demuestra la actividad del extracto etanólico sobre *A. niger*). En ese sentido, se ha constatado también actividad fungitóxica del mismo extracto sobre *Aspergillus flavus*, *A. nomius* VSC23, *A. nomius* 13137 y *A. parasiticus* NRL2999 (Quiroga *et al.*, 2004b).

Oncología experimental: Los estudios realizados hasta el momento en el campo oncológico arrojan resultados contradictorios. El extracto acuoso de las hojas demostró actividad antimitogénica *in vitro* en cultivos celulares de linfoma murino BW 5147 y en células normales. En bajas concentraciones (1 mg/ml) el extracto incrementó la proliferación linfocitaria normal a partir del bazo, ganglios linfáticos y timo, lo cual indica una actividad inmunomoduladora dosis-dependiente (Anesini *et al.*, 1996a). Sin embargo, investigaciones posteriores sugieren un comportamiento dual del extracto sobre la proliferación de células BW 5147 y de otras líneas de células tumorales, estimulando el crecimiento de las mismas a bajas concentraciones, e inhibiéndola en concentraciones elevadas. Por ejemplo, Davicino *et al.* (2011a) estudiaron el efecto antiproliferativo del extracto sobre células EL-4 de linfoma tanto *in vivo* como *in vitro*, y observaron un incremento significativo de la proliferación celular en el primer caso, y un incremento del tamaño de los tumores junto con una disminución en el tiempo de vida medio de los animales en el segundo. En principio, los leucotrienos antagonizarían el efecto antiproliferativo de la jarilla sobre células de linfoma, interfiriendo con el cAMP intracelular y sobre la actividad de la enzima PKC (Davicino *et al.*, 2011b).

Los extractos polares también mostraron actividad citotóxica frente a células de adenocarcinoma humano MCF-7. El mecanismo de acción sería por medio de apoptosis, y aunque el fraccionamiento buionguiado indicó que el principio activo sería el ácido *nordhidroguayarético*, la actividad del compuesto

aislado fue débil, lo cual sugiere una participación de otras sustancias que actuarían en sinergia (Bongiovanni *et al.*, 2008).

Estudios inhibitorios sobre la vía del ácido *araquidónico* sugieren que el efecto proliferativo del extracto es debido a la activación del metabolismo de la *lipoxygenasa (LOX)*, mientras que el efecto inhibitorio podría ser directo (Anesini *et al.*, 1999). Al respecto, la acción inhibitoria del ANHG sobre la LOX, presupone acciones importantes sobre mecanismos fisiológicos y oncogénicos, ya que la LOX junto a la vía de la *ciclooxygenasa (COX)*, estarías involucradas en la producción de eicosanoides implicados en procesos fisiológicos (función renal) y patológicos (cáncer). En este sentido, el ANHG demostró disminuir la viabilidad celular en cultivos tumorales de células ZR-75, actuando precisamente por la vía LOX, demostrando no ejercer nefrotoxicidad (Pasqualini *et al.*, 2007). Por otra parte, estudios *in vivo* en ratas también indicaron una actividad antitumoral en carcinomas mamarios inducidos por *N-nitrosometilurea*. En principio la actividad antineoplásica estaría dada por la presencia de terpenos y *flavonoides* en las hojas (Anesini *et al.*, 1997). El extracto acuoso incrementó los niveles de cAMP. Sin embargo, no se observó un bloqueo de este incremento en la presencia de antagonistas de receptores beta (*propanolol*) o de antagonistas de receptores histaminérgicos (*cimetidina* y *mepiramina*). Estos compuestos tampoco afectaron el efecto antiproliferativo observado (Anesini *et al.*, 1996b). Por último, una fracción rica en fenilpropanoides obtenida del extracto acuoso demostró experimentalmente inducir la apoptosis celular (relacionado a una actividad moduladora sobre el H₂O₂), en células de linfoma murino (Martino *et al.*, 2013a).

Acción sobre el sistema inmunológico: Los extractos acuosos (infusión y decocción) activan los macrófagos peritoneales aislados en bajas concentraciones, mostrando además una activación de la apoptosis a concentraciones mayores (Davicino *et al.*, 2006). La respuesta inmune descripta fue posteriormente confirmada en un modelo *in vivo* (Davicino *et al.*, 2007a), mientras que el fraccionamiento bioguiado del extracto demostró que la actividad no estaría relacionada con la presencia del ácido *nordhidroguayarético* (Davicino *et al.*, 2007b), y que el mecanismo de acción estaría dado por un incremento en la producción mitocondrial de anión superóxido (H₂O₂) y en la actividad de la enzima *superoxidodismutasa*, junto con una disminución en la producción de óxido nítrico (ON), lo cual a su vez podría conferir una acción antiinflamatoria al extracto (Davicino *et al.*, 2010; Martino *et al.*, 2010). Poste-

riormente, también se demostró que la fracción que contiene kaempferol-3,4'-dimetiléter obtenida de la infusión, produce activación de macrófagos en ratones infectados con *Candida albicans*, junto a un incremento en la producción de óxido nítrico (Martino *et al.*, 2013b).

Otras acciones de interés: El *ácido nordhidroguayarético* demostró inhibir *in vitro* la síntesis de *ácido 5-hidroxi-eicosatrenoide*, el cual se encuentra en altas concentraciones en el líquido sinovial durante la fase inflamatoria de los procesos artríticos (Nau man, 1997). El extracto metanólico mostró actividad anti-ulcerogénica en ratas, usando *etanol* absoluto y *HCl* 0.6N como agentes necrotizantes (Peden-nera *et al.*, 2006). En el mismo estudio, los autores también demostraron actividad antiinflamatoria en dos modelos de inflamación aguda *in vivo*: granuloma inducido con pellet de algodón y artritis inducida con *caragenina*. También observaron actividad antioxidante *in vitro*. En el caso de la actividad anti-ulcerogénica descripta, la misma podría deberse, al menos en parte, a una capacidad de inhibir el crecimiento de *Helicobacter pylori*, según resultados observados para extractos acuosos ensayados en cepas resistentes a los antibióticos *claritromicina* y *metronidazol* (Stege *et al.*, 2006).

Toxicología - Efectos adversos

La mayoría de los estudios sobre toxicidad se llevaron a cabo con el *chaparral*. Por su similitud fitoquímica algunos consideran que los estudios sobre la especie norteamericana serían extensivos a la *jarilla*, lo cual parecería no corresponder según investigadores del departamento de Farmacognosia de Londres (Newall *et al.*, 1996). La administración

oral del extracto acuoso crudo de *jarilla* en ratones no mostró signos de toxicidad o cambios en el comportamiento de los animales, y las observaciones histológicas y clínicas luego del tratamiento fueron normales (Bigliani *et al.*, 2010). La administración de *ácido nordhidroguayarético* en humanos por vía intramuscular en dosis superiores a los 400 mg/k de peso durante 5-6 meses, reveló una muy baja o nula toxicidad. La DL_{50} del compuesto fue valorada en ratones en 4 g/k, en ratas en 5,5 g/k y en cobayos en 830 mg/k. Asimismo, estudios sobre alimentación crónica en ratas con un suministro del 0,25 al 1% de su dieta con dicho ácido a lo largo de 24 meses no arrojaron resultados histológicos anormales en hígado, bazo o riñón. En cambio cuando la alimentación fue llevada al 3% de la dieta se reportaron quistes en las zonas cortical y medular del riñón (Oliveto, 1972). En base a este estudio, se desaprobó el uso de *ácido nordhidroguayarético* como antioxidante para la preservación de alimentos.

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia, niños pequeños, hepatitis en curso.

Status legal

La *jarilla* no se encuentra en el listado negativo de drogas vegetales emitido por autoridades sanitarias de Argentina correspondiente a la disposición nº 1788 (Boletín Oficial, 2000). No obstante deben tomarse ciertas precauciones respecto a su empleo, en especial en el largo plazo.

Formas galénicas

No han sido suficientemente documentadas.

Referencias

- Amani S, Isla M, Vattuone M, Poch M, Sampietro. *Estudio de la Actividad Antimicrobiana de Plantas Medicinales de la Argentina*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 10-15 nov 1997. Abstract P-364.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol*. 1993; 39: 119-128.
- Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Sterin Borda L, et al. Immunomodulatory activity of *Larrea divaricata*. *Fitoterapia*. 1996a; 67: 329-330.
- Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Zubillaga M, et al. *In vivo* and *in vitro* antitumoral action of *Larrea divaricata* Cav. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1996b; 46: 33-40.
- Anesini C, Ferraro G, Borda E. *A phytochemical bioguided study of an aqueous extract of Larrea divaricata*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 10-15 nov 1997. Abstract P-372.
- Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Sterin Borda E. Antimitogenic effect of *Larrea divaricata*: participation in arachidonate metabolism. *Comp Biochem Physiol C Pharm Toxicol Endocrinol* 1999; 122: 245-252.
- Anesini C, Turner S, Borda E, Ferraro G, Coussio J. Effect of *Larrea divaricata* Cav. extract and nordihydroguaiaretic acid upon peroxidase secretion in rat submandibular glands. *Pharmacol Res*. 2004; 45: 441-448.
- Bandoni A. Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. 2 ed. Buenos Aires: CYTED, 2003; 376-377.
- Bigliani M, Grondona E, Zunino P, Ponce A. Effects of *Cecropia pachystachya* and *Larrea divaricata* aqueous extracts in mice. *Hum Exp Toxicol*. 2010; 29: 601-6.
- Bohnsted Ch, Mabry T. The volatile constituents of the genus *Larrea* (Zygophyllaceae). *Rev Latinoamer Quím* 1979; 10: 128-131.
- Boletín Oficial. Disposición nº 1788/2000. 1ª. Sección. Nº 29.369. 30 mar 2000.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Buenos Aires: INTA IV. 1965.
- Davicino R, Alonso R, Anesini C. 'In vivo' and 'in vitro' activity of *Larrea divaricata* Cav. on EL-4 cells. *Hum Exp Toxicol*. 2011a; 30: 965-71.
- Davicino R, Genaro A, Cremaschi G, Anesini C. Leukotrienes antagonize the antiproliferative effect of *Larrea divaricata* Cav. on a lymphoma cell line interfering with cAMP intracellular level and PKC activity. *Cancer Invest* 2011b; 29(1): 29-36.
- Davicino R, Manuele M, Turner S, Ferraro G, Anesini C. Antiproliferative activity of *Larrea divaricata* Cav. on lymphoma cell line: participation of hydrogen peroxide in its action. *Cancer Invest*. 2010; 28: 13-22.
- Davicino R, Mattar A, Casali Y, Porporatto C, et al. Activation and apoptosis of mouse peritoneal macrophages by extracts of *Larrea divaricata* Cav. (jarilla). *Int Immunopharmacol*. 2006; 6: 2047-56.
- Davicino R, Mattar A, Casali Y, Porporatto C, et al. In vivo immunomodulatory effects of aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007a; 29: 351-66.
- Davicino R, Mattar A, Casali Y, Porporatto C, et al. Early effects triggered by *Larrea divaricata* Cav. on murine macrophages at apoptotic concentrations. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007b; 29: 611-24.
- Dean K. *Larrea tridentata*. Plant Patents. *Herbalgram* 1999; 45: 28.
- Di Leo Lira P et al. Variabilidad de aceites esenciales de jarilla (*Larrea* spp.) obtenidos de distintas poblaciones patagónicas. Actas de las VII Jornadas de Jóvenes Investigadores del Grupo Montevideo. Curitiba (Brasil), 1999.
- Gisvold O, Thaker E. Lignans from *Larrea divaricata*. *J Pharm Sci*. 1974; 63: 1905-1907.
- Hieronymus J. *Plantae Diaphoreticae Florae Argentinae*. Bol Acad Ciencias (Córdoba, Argentina, 1882), 1997
- Konigheim B, Aguilar J, Núñez Montoya S, Cobtigiani M. Búsqueda de metabolitos con actividad virucida presentes en el extracto etanólico de *Larrea divaricata* XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Mansilla M, Sutil S, Torres C, Escobar F, et al. Ácido norhidroguayarético purificado de *Larrea divaricata*: acción selectiva antiviral *in vitro*. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Martino R, Davicino R, Mattar M, Casali Y, et al. In vitro immunomodulatory effects of fractions obtained from aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav (Jarilla) on mouse peritoneal macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010; 32: 125-32.
- Martino R, Davicino R, Mattar M, Casali Y, et al. In vivo effect of three fractions of *Larrea divaricata* Cav. (jarilla) on the innate immune system: macrophage response against *Candida albicans*. *Mycoses* 2011; 54(6):e718-25.
- Martino R, Davicino R, Mattar M, Sasso C, et al. Macrophages activation by a purified fraction, free of nordihydroguaiaretic acid (NDGA), from *Larrea divaricata* Cav. as a potential novel therapy against *Candida albicans*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* May 2 2012. [Epub ahead of print].
- Martino R, Canale F, Sülsen V, Alonso R, Davicino R, Mattar A, Anesini C, Micalizzi B. A Fraction Containing Kaemp-

- ferol-3,4'-dimethylether from *Larrea divaricata* Cav. Induces Macrophage Activation on Mice Infected with *Candida albicans*. *Phytother Res.* 2013a Nov 26. doi: 10.1002/ptr.5086.
- Martino R, Sülsen V, Alonso R, Anesini C. A fraction rich in phenyl propanoids from *L. divaricata* aqueous extract is capable of inducing apoptosis, in relation to H₂O₂ modulation, on a murine lymphoma cell line. *Leuk Res.* 2013b; 37(9):1137-43.
 - Marzocca A. *Vademécum de malezas medicinales Indígenas y exóticas de la Argentina*. 1 ed. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
 - Murillo N. *Plantes Medicinales du Chili*. París: Paris, 1889; 33-4.
 - Nauman E. Report of chaparral article. Aug 9 1997. Docbones@sedona.net
 - Newall C, Anderson L, Phillipson J. *Herbal Medicines*. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
 - Olarte C, Torres C, Mansilla B, Escobar F, et al. Acción antifúngica del ácido norhidroguayaráctico purificado de *Larrea divaricata* y su correlación con citotoxicidad. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
 - Oliveto E. Nordihydroguaiaretic acid. A naturally occurring antioxidant. *Chem Ind.* 1972; 677-679.
 - Palacio L, Lloret C, Baeza C, Goleniowski M. Cultivo celular de *Larrea divaricata* y producción de metabolitos secundarios. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
 - Pardini R et al. Inhibititon of mitochondrial electron transport by nor-dihydroguaiaretic acid. *Biochem Pharmacol.* 1970; 19: 2695-9.
 - Pasqualini M, Quiroga P, Soria E, Konigheim B, Eynard A. Estudio del potencial farmacológico del ácido norhidroguayaráctico de *Larrea divaricata* en dos modelos celulares. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
 - Pedernera A, Guardia T, Calderón C, Rotelli A, et al. Anti-ulcerogenic and anti-inflammatory activity of the methanolic extract of *Larrea divaricata* Cav. in rat. *J Ethnopharmacol.* 2006; 105: 415-20.
 - Pérez de Nucci A. *La Medicina tradicional del Noroeste argentino*. Buenos Aires: Ed. del Sol, 1998.
 - Quiroga E, Sampietro A, Vattuone M. Actividad antifúngica de extractos etanólicos de *Larrea divaricata*. Congreso FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000.
 - Quiroga E, Sampietro A, Vattuone M. Screening antifungal activities of selected medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2001; 74: 89-96.
 - Quiroga E, Sgroi N, Selis A. and Vattuone M. Antifungal activity of ethanolic extracts of Argentine plants. Congresso Ibero-Americanico de Plantas Medicinales. Rio de Janeiro, Brasil. 20-23 maio 2004. Abstract FT-36.
 - Quiroga E, Sampietro D, Vattuone M. Efecto fungitóxico in vitro de extractos vegetales sobre hongos productores de aflatoxinas. VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-111.
 - Ratera E, Ratera M. *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Sakakibara M et al. Flavonoid methyl ethers on the external leaf surface of *Larrea tridentata* and *Larrea divaricata*. *Phytochemistry* 1976; 15: 727-731.
 - Sánchez Labrador J. *La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)"*. Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
 - Sasso C, de Anaya M, Davicino R, Martino R, et al. Cross reaction between proteins from *Larrea divaricata* Cav. (jarilla) and cellular and extracellular proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* Jan 30 2012. [Epub ahead of print].
 - Soraru S, Bandoni A. *Plantas de la Medicina popular argentina. Guía ilustrada de las 50 plantas indígenas más empleadas*. Buenos Aires: Albatros, 1978.
 - Soria E, Goleniowski M, Cantero J, Bongiovani G. Actividad protectora de extractos de plantas nativas de Córdoba (Argentina) en células vero expuestas a arsenito. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
 - Stege P, Davicino R, Vega A, Casali Y, et al. Antimicrobial activity of aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav (jarilla) against *Helicobacter pylori*. *Phytomedicine*. 2006; 13: 724-7.
 - Turner S, Davicino R, Ferraro G, Filip R, Anesini C. Comparative study of the antioxidant activity of an aqueous extract of *Larrea divaricata* Cav. and NDHA. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
 - Vogt V, Tonn C, Contigiani M, Sabini L, Rosas S. Efecto de extractos vegetales de *Larrea divaricata* vs fungicidas sintéticos sobre el crecimiento micelial de fitopatógenos. XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.

Lantana

Nombre Científico: *Lantana camara* L.

Familia: Verbenaceae.

Sinonimia: *Lantana aculeata* L., *L. armata* Schauer, *L. crocea* Loes., *L. glandulosissima* Hayek, *L. hirsuta* M. Martens & Galeotti, *L. hispida* Moldenke, *L. horrida* Kunth, *L. mista* L., *L. moritziana* Otto & A. Dietr., *L. scandens* oldenke, *L. scorta* Moldenke, *L. tiliifolia* Cham.

Nombres populares:

Español: *lantana*, *camará* (Argentina y Uruguay), *yerba de la cruz*, *confitillo* (Mexico), *cinco negritos* (El Salvador, Guatemala).

Portugués: *cambará*, *cambará-de-espinho*, *camarazinho*.

Inglés: *common lantana*, *red sage*, *shrub verbena*, *white sage*.

Otros: *ca'amará* (Guaraní), *mabizou* (Dominica), *mille fleurs* (Francés).



Resumen

Lantana camara (Verbenaceae) es una especie distribuida en gran parte de América, desde Canadá hasta Argentina y Uruguay. También introducida en otros continentes, se la conoce por el nombre común de lantana, y la infusión de las hojas y flores se emplea popularmente como refrescante, sedativa, tónico-estimulante, antiflatulenta, febrífruga, antirreumática y diurética, entre otras. Hasta el momento no se realizaron ensayos clínicos en humanos, ya que la misma se considera una planta tóxica. Sin embargo, existen componentes que en forma aislada demostraron actividades biológicas interesantes. Además, la fracción triterpénica que contiene los lantadenos tóxicos hoy día puede ser separada, a efectos de aprovechar el resto de compuestos útiles.

Abstract

Lantana camara (Verbenaceae) is a widely distributed species throughout the American continent, from Canada down to Argentina and Uruguay. Also introduced in other continents, this shrub is also known by the common name of lantana or common sage, and the infusion of the leaves is used as a sedative, tonic, stimulant, febrifuge, anti-rheumatic, and diuretic amongst others. To date no clinical studies have been performed in this species, mostly due to the fact that it is considered a toxic plant. However, some isolated constituents have shown interesting biological activities. Furthermore, the triterpene (toxic) fraction can now be isolated from other parts of the plant, thus reducing its toxicity.

Descripción botánica

Arbusto ramoso, caracterizado por presentar una altura de 1-4 metros; tallo (espinoso) y ramas cuadrangulares con pelillos glandulares; hojas opuestas, simples, anchamente ovadas de 2-16 cm de largo por 1,5 a 8 cm de ancho, ápice agudo, con bordes crenado-serrados, haz áspero-escabroso y envés velutino-pubescente; flores pequeñas y tubulares, bisexuales, de 2-5 colores (amarillo, anaranjado, blanco, rosado o rojo) dispuestas en cabezuelas axilares, solitarias de 3 cm de ancho, que hacen su aparición en el verano; y frutos en forma de drupas carnosas, de 3-5 mm de diámetro, azul-verdosas o negras, brillantes y de sabor dulce, presentes durante el otoño. La clasificación taxonómica del género *Lantana* es algo difícil debido a que se

trata de especies poco estables y de fácil hibridación, con cambios en las inflorescencias y sus colores con la maduración de la planta (Hurrell y Bazzano, 2003).

Distribución geográfica - Ecología

Especie distribuida en gran parte de América, desde Estados Unidos, Canadá y México hasta Argentina y Uruguay. Introducida en otros continentes, crece en suelos modificados con características invasivas y también se cultiva como ornamental o para formar cercos. Llega a crecer hasta elevaciones de 2000 m.s.n.m. Se estima existen unas 150 especies de *Lantana* esparcidas en regiones tropicales y subtropicales de América, Asia y África (Gupta, 1995; Hurrell y Barzano, 2003).

Agrotecnología del cultivo

Es una planta muy utilizada como ornamental en parques y jardines. La reproducción de esta especie se realiza por semillas, y la multiplicación por gajos, soportando suelos universales o calcáreos. El cultivo se debe realizar a pleno sol, precisando abundante riego por lo menos en las primeras etapas. Debe realizarse la poda antes del período vegetativo, pudiendo además transplantarse todos los años. Se menciona a la *cochinilla* como la principal de las plagas.

Parte utilizada

Preferentemente las flores y hojas. Secundariamente la raíz.

Historia

El género *Lantana* fue descripto por Linneo en 1753, haciendo referencia en ese momento a siete especies, seis de Sudamérica y una de Etiopía. El nombre genérico es atribuido a su semejanza con las hojas de *Viburnum lantana*, en tanto *camara* es una voz guaraní con el cual se designa a esta especie (Hurrell y Bazzano, 2003). Los indios Tobas sudamericanos empleaban la maceración de la planta para ser aplicada sobre la cara de los niños para que “quieran al padre”, en tanto los Vilelas la empleaban contra la otitis (Martínez Crovetto, 1981). Según documentos del siglo XVI, ciertas tribus del Brasil ya empleaban esta especie medicinalmente. Exploradores alemanes introdujeron la planta en Holanda desde Brasil avanzado el siglo XVII. Otros exploradores posteriormente compraron semillas de *Lantana camara* y las llevaron a Inglaterra, resto de Europa, Norte América, Hawaii (como ornamental), islas del pacífico, Australia y sur de Asia. La introducción de esclavos africanos en Brasil popularizó su empleo en algunos rituales afro-brasileños (Gupta, 1995).

Usos etnomedicinales

La infusión de las hojas y flores se emplea popularmente como refrescante, sedativa, tónico-estimulante, antiflatulenta, febrífuga, antirreumática y diurética (Ratera y Ratera, 1980; Alonso, 2004). En Brasil emplean la planta entera como diurética y las flores como antitusiva (Brandão, 1993). En El Salvador suelen hacer una decocción con 2 cucharaditas de flores y 2 de hojas en 1 litro de agua. Al enfriarse se bebe hasta que descienda la temperatura. En Colombia la decocción de la planta entera se emplea para estimular el parto y como regulador del ciclo menstrual. En Panamá se emplea en procesos dérmicos, mientras que en México emplean la raíz en casos de disentería, odontalgias y enfermedades raras o “mágicas”. Las hojas aplicadas como cata-

plomas se emplean en Guatemala para la curación de heridas, infecciones de piel y úlceras; en tanto en Brasil se emplean externamente en afecciones reumáticas. En Dominica emplean las flores y la corteza para la elaboración de un jarabe o xirome contra infecciones del pulmón (Gupta, 1995; Germosén Robineau, 1996).

Con respecto a otras regiones del mundo, las flores rosadas en infusión con miel son empleadas en Seychelles para el alivio de tos, fiebre y dolencias hepáticas. Allí también emplean la infusión tibia como baño ocular frente a estados congestivos e infecciones (Rosalie, 1994). En Madhya Pradesh (India) la utilizan contra la malaria, en Ghana la infusión de la planta entera en casos de bronquitis, mientras que en China emplean la misma infusión en baños para tratar la escabiosis y la lepra.

Constitución química

La composición química de *L. camara* se presenta en la bibliografía (Begum *et al.*, 2008a; 2010; Fester *et al.*, 1961; Gupta, 1995; Roy y Barua, 1985) y se resume a continuación:

Partes aéreas: los triterpenoides policíclicos *lantadeno A, B, C y D, icterojenina, camarósido, ácido a-dihidroxi-ursanoico, ácido oleanónico, ácido b-hidroxi-oleanenoico, ácido 22-b-acetoxilantánico, ácidos lántico, lantanílico y lantoico*. Recientemente también se aisló un compuesto nuevo, la *lantigadenona*, junto con los compuestos conocidos *camarinina* y *ácido camangeloil*, dos nuevos triterpenoides (*ácido camarólrico* y *ácido lantriglólico*) y los triterpenos *ácido camárico, lantanólico, lantanílico, pomólico, camarínico, lantólico, lantacina, camarina, camarinina* y *ácido ursólico*.

Raíz: *ácido lantanólico, ácido 22-b-O-angeloiololeánlico, ácido oleanólico, ácido 22-b-HO-oleanólico, ácido 19-a-HO-ursólico, ácido lantaiursólico*. Del extracto metanólico se aislaron seis oligosacáridos: *stachiosa, verbascosa, ajugosa, verbascotetracosa, lantanosa A* y *lantanosa B*. Del extracto hexánico, varias *furanonaftoquinonas*.

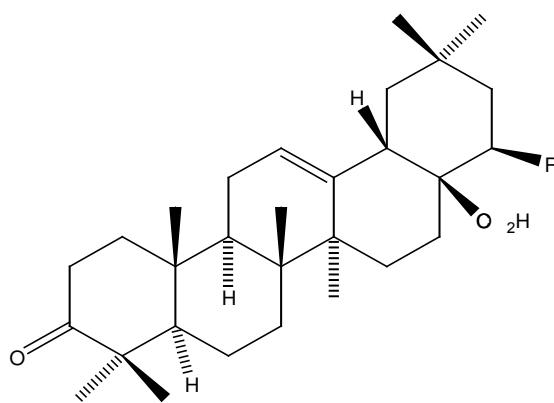
Corteza: el flavonoide *hispidulina*, los fitoesteroles *b-sitosterol, campesterol, estigmasterol, mucílogo*, etc.

Otros: *a-amirina, a-felandreno, lantamarona, ácido camarínico, ácido lantabetúlico, triacontan-1-ol, lantanósido, lantanona, linarósido, glucósidos feniletanoides (verbascósido, isoverbascósido, martinósido, isonuomiósido A, calceolariósido E, deramnosil-verbascósido), iridoides (tevésido y genipósido), camaraside* (glucósido flavónico presente en la hoja).

Con respecto al aceite esencial en particular, son varios los estudios realizados en los últimos años

con el fin de establecer la composición química. Entre ellos destacan Kurade *et al.* (2010) quienes mencionan que del total de compuestos volátiles identificados en el mismo (83.91%), cinco de ellos [3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno (28.86%), *beta*-cariofileno (12.28%), zingibereno (7.63%), *gamma*-curcumeno (7.50%) y *alfa*-humuleno (3.99%)] serían los más importantes. Según Souza *et al.* (2010) los componentes del aceite esencial serían por lo menos 25, dentro de los cuales destacan el *biciclogermacreno* (19.42%), *isocariofileno* (16.70%), *valeceno* (12.94%) y *germacreno D* (12.34%). Tesch *et al.* (2011) identificaron 33 compuestos (97.1%) entre los cuales destacan el *germacreno D* (31.0%), *beta*-cariofileno (14.8%), *alpha*-felandreno (6.7%), *limoneno* (5.7%) y 1,8-cineol (5.2%).

Cabe destacar que los *monoterpenos* y *sesquiterpenos*, varían mucho según las especies y regiones donde fueron recolectadas. Por ejemplo, ejemplares estudiados en Brasil arrojaron los siguientes componentes en su mayoría compuestos derivados del *bisaboleno* (65%): *b-curcumeno*, (*E*)-*nuciferal*, (*Z*)-*nuciferol*, *curcumenos*, *b-bisabolol*; con trazas de *monoterpenos*. También se aisló el alcaloide *lantanina*.



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron ensayos clínicos en humanos, ya que la misma se considera una planta tóxica. Sin embargo, existen componentes que en forma aislada demostraron actividades biológicas interesantes. Además, la fracción triterpélica que contiene los *lantadenos* tóxicos hoy día puede ser

separada, a efectos de aprovechar el resto de compuestos útiles. Sharma *et al.* (2007) realizaron un relevamiento bibliográfico exhaustivo en cuanto a la toxicidad y acciones farmacológicas de la especie.

Actividad antimicrobiana: El aceite esencial demostró actividad antimicrobiana en el método de difusión en agar frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*. El área inhibitoria fue de 25 mg/ml; 12,5 mg/ml; 6,25 mg/ml y 6,25 mg/ml, respectivamente (Deena y Thoppil, 2000; Valsaraj *et al.*, 1997). Frente a hongos patógenos humanos el aceite esencial diluido en acetona demostró actividad frente a *Aspergillus niger*, *Fusarium solani* y *Candida albicans* en ensayos controlados con 50 UI de *nistatina* (Deena y Thoppil, 2000). En otros estudios similares se confirmó la actividad del aceite frente a *Artrobacter protophormiae*, *Micrococcus luteus*, *Rhodococcus rhodochrous* y *S. aureus* pero no frente a *E. coli* (Kurade *et al.*, 2010). Souza *et al.* (2010) observaron actividad inhibitoria en *E. coli* y *S. aureus*, mientras que Tesch *et al.* (2011) lo hicieron frente a *Enterococcus faecalis* and *S. aureus*.

La tintura de la hoja resultó inactiva *in vitro* frente a *C. albicans* (Cáceres *et al.*, 1992). Por otro lado, las fracciones compuestas por flavonoides y alcaloides mostraron diferentes grados de acción antibacteriana en el test de difusión en agar frente a *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *S. aureus* y los hongos *C. albicans* y *Trichophyton mentagrophytes* (Sharma y Kumar, 2009). El extracto hexánico mostró propiedades inhibitorias *in vitro* frente a bacterias Gram (+) y (-) (Barreto *et al.*, 2010; Basu *et al.*, 2005; Hernández *et al.*, 2003).

También se realizaron estudios antimicrobianos con componentes aislados de la planta. Por ejemplo, el triterpeno *ácido 22-β-acetoxilantánico* demostró actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* y *Salmonella typhi*. Los *lantadenos A-C* y triterpenoides relacionados de *L. camara* demostraron efectos inhibitorios sobre el virus de Epstein Barr. La sustitución sobre un *ácido carboxílico* a través de una unión éster parece jugar un rol importante en esta actividad (Inada *et al.*, 1996). El *verbascósido* y el *isoverbascósido* poseen actividad antiviral *in vitro* frente al virus sincicial respiratorio (VSR). Dicha actividad fue superior a la evidenciada por *ribavarina*, una droga aprobada para tratar este tipo de infección (Chen *et al.*, 1998). Los extractos y flavonoides *linarósido* y *lantanósido* mostraron actividad frente a diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Begum *et al.*, 2008b; Kirimuhuzya *et al.*, 2009).

Las *furanonaftoquinonas* también demostraron efectos inhibitorios frente al virus de la encefalitis

japonesa y una pronunciada actividad parasiticida frente a especies del género *Trypanosoma* (Moiddeen *et al.*, 1999). Los componentes de la parte aérea *lantanósido*, *linarósido* y *ácido camarínico* poseen propiedades nematicidas (90%, 85% y 100% respectivamente) frente a *Meloidogyne incognita*, en concentración del 1%. El resultado fue comparable al demostrado por el nematicida sintético *furan* que frente al mismo nematodo demostró una mortalidad del 100% en concentración al 1% (Begum *et al.*, 2000). También se observó actividad nematicida en los triterpenoides pentacíclicos aislados (Begum *et al.* (2008a). Con respecto a los extractos crudos, vale la pena destacar que aquellos elaborados con las hojas demostraron acción antimalárica ($IC_{50} = 10.0$ mg/ml) en ensayos preliminares (Aynesu, 1982).

Actividad antiinflamatoria: Tanto el *ácido oleánico* como el *ácido ursólico* demostraron significativa actividad inhibidora de la *elastasa* leucocitaria humana. Dicha enzima tiene como finalidad la destrucción de la *elastina*, jugando un papel importante en patologías crónicas como el enfisema, fibrosis quística, hepatitis y reumatismos. Estudios recientes confirmaron la actividad inhibitoria del *ácido ursólico* sobre la enzima COX-2 con una IC_{50} valorada en 130 μ M (Ringbom *et al.*, 1998). Con respecto al *ácido oleanólico* aislado de *L. camara*, un estudio *in vivo* demostró actividad antiinflamatoria en edema plantar inducido con *caragenina* en ratones. Dicha actividad estaría dada por una inhibición dosis-dependiente de la producción de óxido nítrico durante el proceso inflamatorio, sin interferencia en la viabilidad de los macrófagos (Ghosh *et al.*, 2010).

Otras acciones de interés: Los primeros estudios con *Lantana camara* determinaron que la fracción alcaloide de las hojas ensayada en perros provoca hipotensión arterial, estimulación de la respiración profunda y temblores (Sharif y Naguib, 1959). Por otra parte, el extracto etanólico (95%) de las hojas y corteza demostró una estimulación *in vitro* de la contracción del músculo liso de íleon aislado de cobayos en dosis de 0,1 mg/ml (Occhiuto *et al.*, 1989). En ratas también estimuló los movimientos intestinales y disminuyó las contracciones uterinas (Zakaria y Mohd, 1994), aunque un estudio posterior también mostró actividad antidiarréica en ratas tratadas con *neostigmina* (Sagar *et al.*, 2005). Por su parte el *verbascósido* demostró actividad inhibitoria sobre la *protein-quinasa C* y actividad antioxidante en conejos por inhibición de la peroxidación lipídica (Herbert *et al.*, 1991). Un extracto elaborado con las flores de *L. camara* en una base de aceite de coco

demostró actividad repelente frente a los mosquitos *Aedes albopictus* y *A. aegypti* sin provocar efectos secundarios en los humanos voluntarios sometidos a este ensayo durante tres meses (Dua *et al.*, 1996). El jugo de las hojas en dosis de 1.500 mg/k demostró actividad hipoglucemiante en ratas normales (Garg, 1997). El extracto metanólico elaborado a partir de hojas inhibe la formación de *trombina* en humanos. El compuesto responsable es el triterpeno *5,5-translactona* el cual actúa de manera competitiva y reversible a la *alfa-trombina* (O'Neill *et al.*, 1998). El extracto acuoso, por otro lado, mostró actividad cicatrizante en ratones, con un incremento en la síntesis de colágeno y una disminución en el tiempo medio de cicatrización de las heridas (Nayak *et al.*, 2009), mientras que el extracto metanólico mostró actividad cicatrizante interna en úlceras gástricas y duodenales en ratones (Sathish *et al.*, 2011). Respecto a los iridoïdes presentes en esta especie, sólo el *genipósido* ha sido estudiado, demostrando inhibir la hepatotoxicidad inducida por *aflatoxina B1* en ratas. Administrado por vía intraduodenal también demostró una potente (aunque tardía) actividad colerética. La parte activa se corresponde con la aglicona *genipita*, ya que el *genipósido* administrado por vía portal carece de dicha actividad (Tsen *et al.*, 1994). Tanto la *genipina* como el *genipósido* exhibieron actividad hipolipemiante en ratas con hiperlipemia. En tanto, el *genipósido* exhibe una actividad inhibitoria de la cAMP fosfodiesterasa (Hatta *et al.*, 1993; Miyokawa *et al.*, 1992). Otros compuestos aislados también fueron estudiados para determinar su actividad biológica en distintos ensayos. Por ejemplo, los *lantadenos A* y *B* demostraron efectos inhibitorios en dos estadíos de carcinogénesis en papilomas de piel en ratas utilizando *7,12-dimetil-benzantraceno* como iniciador tumoral y acetato de *tetradecanoil-forbol* como promotor tumoral (Inada *et al.*, 1997), mientras que el *ácido oleanólico* mostró citotoxicidad *in vitro* frente a células de melanoma humano A375 (Ghosh *et al.*, 2010). El *verbascósido*, por su parte, es una sustancia con perfiles biológicos muy interesantes. Por un lado ejerce efectos antiproliferativos en el modelo experimental de leucemia linfocítica P-388. Asimismo posee actividad analgésica, actividad antibacteriana frente a *E. coli*, acción cardiotónica y vasodilatadora arterial. El metoxi-derivado *martinósido* actúa de manera similar: a la vez que incrementa el cronotropismo cardíaco en un 16% y mejora la perfusión coronaria en un 44% en corazón aislado de ratas (Ghisalberti, 2000). Finalmente, vale la pena destacar que el triterpeno *ácido 22-beta-acetoxi-lantánico* demostró actividad antimutagénica en ratas, reduciendo el número de eritrocitos micronu-

cleados policromáticos inducidos por *mitomicina C* (Barre *et al.*, 1997).

Toxicología - Efectos adversos

El grupo de Investigación Tramil del Caribe ha catalogado el empleo interno de las partes aéreas de esta especie como potencialmente tóxica (Robineau y Soejarto, 1996). Los mayores casos de toxicidad se han visto en el ganado vacuno y ovino, en tanto el consumo de los frutos inmaduros puede resultar tóxico para los niños (se señalan a los *lantadenos A, B y D* y el *ácido icterogénico* como los agentes responsables). En humanos la aplicación de la hoja seca por vía externa produjo en algunos casos dermatitis de contacto (Pasricha *et al.*, 1990). La dosis oral tóxica de *lantadeno A* para ovejas es de 60 mg/k, mientras que en administración intravenosa fue calculada entre 1-3 mg/k. En ratas, el *lantadeno B* resultó hepatotóxico en dosis de 300-380 mg/k (Pass, 1991). Por su parte el *lantadeno C* demostró en cobayos signos de hepatotoxicidad incluyendo hepatomegalia, injuria a nivel celular y subcelular, aumento de bilirrubina y aumento de la actividad de la fosfatasa ácida (Sharma *et al.*, 1992).

La administración intragástrica a ratas del extracto etanólico (95%) de la hoja fresca, en dosis de 2 mg/k, produjo dermatitis después de ser expuestas por tres minutos a la luz solar. En dosis de 1 g/k ese mismo extracto provocó daños en la función hepática (Akhter *et al.*, 1990). En ratas alimentadas durante 14 días con jugo de las hojas (60, 300, 600 y 1500 mg/k/día) se observó un incremento significativo de la urea en sangre con las dosis de 600 y 1500 mg, y un descenso de la proteinemia y de la tasa de linfocitos con las dosis de 60, 600 y 1500 mg. Esta última dosis, a su vez, inhibió la formación de tejido de granulación de manera semejante a 10 mg/k/día de ciclofosfamida (Garg *et al.*, 1997). La administración a ratas preñadas de un extracto hidroalcohólico de *L. camara* produjo embriotoxicidad (Mello *et al.*, 2005). Los extractos polares y no polares de las hojas también mostraron toxicidad aguda en ratones, y los resultados observados indican que el principal efecto tóxico sería de carácter depresivo sobre el sistema nervioso central (Bevilacqua *et al.*, 2011; Pour *et al.*, 2011).

Respecto a otros grupos de animales, es importante destacar que se detectó hepatotoxicidad y secundariamente fotosensibilización en una pareja de canguros. El macho exhibió signos de anorexia, depresión, letargo e ictericia, en tanto la hembra falleció (Johnson y Jensen, 1998). El consumo de los frutos aún verdes presenta efectos tónicos y estimulantes en los centros sensoriales con algunas alucinaciones (Gupta *et al.*, 1995).

En general, se considera que en animales, el grado de toxicidad de esta especie depende de dos factores: *cantidad de planta consumida e intensidad de luz que incide sobre los animales afectados*. Ello es indicativo de que la intoxicación puede tomar un curso agudo o crónico. Tras el consumo crónico la *L. camara*, los *lantadenos* provocan distensión vesicular con inhibición sobre la formación de cálculos biliares, fotosensibilización, daños en el sistema enzimático hepático del citosol y liposomas, incremento del tiempo de coagulación, descensos del fibrinógeno y proteínas plasmáticas y actividad inmunosupresora (Ganai y Jha, 1991; Ide y Tutt, 1998; Pass y Heath, 1977; Sharma *et al.*, 1983; Watt *et al.*, 1962). Se calcula que entre 300-500 g de hojas secas son suficientes para provocar un envenenamiento en un bovino de 180-200 kilos de peso, pudiendo matar al animal en 3-4 días (Kingsbury, 1964). Los síntomas tóxicos aparecen a las 24 horas de la ingestión de una dosis letal, siendo común en principio la aparición de gastroenteritis severas con heces acuosas y sanguinolentas. Ocasionalmente aparecen conjuntivitis, enrojecimiento del hocico e ictericia. En los casos de intoxicación crónica el animal permanece más tiempo vivo y su evolución dependerá del grado de fotosensibilidad que demuestre ante la exposición solar, observándose hiperpigmentación por áreas e incluso ulceraciones (Gonzalez Stuart, 1989). Este tipo de dermatitis se genera por acción de la *lantanina*, principio alcaloide que impide la glucoronización de la *bilirrubina* generando ictericia y fotosensibilidad (Schwartsman, 1992). En casos de intoxicación humana se recomienda practicar lavado gástrico y administrar carbón activado (Pass y Stewar, 1984). La administración de 5 g/k de *bentonita* por intubación gástrica a vacas intoxicadas demostró ser una alternativa superior para contrarrestar los efectos tóxicos a la del carbón activado (McKenzie, 1991).

Contraindicaciones

No suministrar extractos de esta especie en el embarazo y la lactancia.

Interacciones medicamentosas

No se han constatado con extractos de partes aéreas. Ensayado en ratas en forma separada, el *verbascoídido* aparentemente potenciaría los efectos antitemblor de la L-Dopa (Andary *et al.*, 1980).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Si bien popularmente se hacen infusiones o decoctiones con esta especie, hasta tanto puedan realizarse extractos libres de *lantadenos*, no se recomiendan formas galénicas.

Referencias

- Akhter M, Mathur M, Bhide N. Skin and liver toxicity in experimental *Lantana camara* poisoning in albino rats. Indian J Physiol Pharmacol. 1990; 34: 13-16.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Andary C, Privat G, Chevallot P, Orzalesi H, et al. Etude chimique et pharmacodynamique d'esters heterosidiques de l'acide caféïque.. Farm Ed Sci. 1980; 35: 3.
- Ayenesu E. Medicinal Plants of the West Indies. Algonac, Michigan (EEUU): Ref. Pub, 1982.
- Barreto F, Sousa E, Campos A, Costa J, Rodrigues F. Antibacterial Activity of *Lantana camara* Linn and *Lantana montevidensis* Brig Extracts from Cariri-Ceará, Brazil J Young Pharm. 2010; 2: 42-4.
- Basu S, Ghosh A, Hazra B. Evaluation of the antibacterial activity of *Ventilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. and *Lantana camara* Linn.: isolation of emodin and phycion as active antibacterial agents. Phytother Res. 2005; 19: 888-94.
- Begum S, Wahab A, Siddiqui B. Antimycobacterial activity of flavonoids from *Lantana camara* Linn. Nat Prod Res. 2008b; 22: 467-70.
- Begum S, Wahab A, Siddiqui B, Qamar F. Nematicidal constituents of the aerial parts of *Lantana camara*. J Nat Prod. 2000; 63: 765-767.
- Begum S, Zehra S, Siddiqui B, Fayyaz S, Ramzan M. Pentacyclic triterpenoids from the aerial parts of *Lantana camara* and their nematicidal activity. Chem Biodivers. 2008a; 5: 1856-66.
- Begum S, Zehra S, Ayub A, Siddiqui B. A new 28-noroleanane triterpenoid from the aerial parts of *Lantana camara* Linn. Nat Prod Res. 2010; 24: 1227-34.
- Bevilacqua A, Suffredini I, Romoff P, Lago J, Bernardi M. Toxicity of apolar and polar *Lantana camara* L. crude extracts in mice. Res Vet Sci. 2011; 90: 106-15.
- Brandão M. Plantas daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. Ciencia das Plantas Daninhas 1993; 1 (2): 3-10.
- Cáceres A et al. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. Tramil VI. Guadalupe, UAG/enda-caribe. 1992; 11.
- Chen J, Blanc P, Stoddart C. J Nat Prod. 1992; 61: 1295.
- Deena M, Thoppil J. Antimicrobial activity of the essential oil of *Lantana camara*. Fitoterapia. 2000; 71: 453-455.
- Dua V, Gupta N, Pandey A, Sharma V. Repellency of *Lantana camara* flowers against *Aedes* mosquitoes. J Am Mosq Control Assoc. 1996; 12: 406-408.
- Fester G, Martinuzzi E, Retamar J, Ricciardi A. Aceites esenciales de la República Argentina. Academia Nacional de Ciencias de Córdoba, Argentina. 1961; 23-33.
- Ganai G, Jha G. Immunosuppression due to chronic *Lantana camara* toxicity in sheep. Indian J Exper Biol. 1991; 29: 762-766.
- Garg S, Shah M, Garg K, Farooqui M, Sabir M. Antilymphocytic and immunosuppressive effects of *Lantana camara* leaves in rats. Indian J Exp Biol. 1977; 35: 1315-1318.
- Germosén Robbineau L. Farmacopea caribeña. 1 ed. Grupo Tramil. Guadalupe: Enda-Caribe, 1996.
- Ghisaberti E. *Lanta camara* L. (Verbenaceae). Fitoterapia. 2000; 71: 467-486.
- Ghosh S, Das Sarma M, Patra A, Hazra B. Anti-inflammatory and anticancer compounds isolated from *Ventilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. and *Lantana camara* Linn. J Pharm Pharmacol. 2010; 62: 1158-66.
- González Stuart A. Plantas tóxicas para el ganado. México DF: Limusa-Noriega, 1988.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santa Fé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hatta A, Toho I, Zasshi J. Chem Abstr. 1993; 119.
- Herbert J, Maffrand J, Taoubi K, Augereau J, et al. Verbascoside isolated from *Lantana camara*, an inhibitor of protein kinase C. J Nat Prod. 1991; 54: 1595-1600.
- Hernández T, Canales M, Ávila J, Durán A, et al. Ethnobotany and antibacterial activity of some plants used in traditional medicine of Zapotitlán de las Salinas, Puebla (México). J Ethnopharmacol. 2003; 88: 181-188.
- Hurrell J, Bazzano D. Arbustos 1. Nativos y Exóticos. Biota Rioplatense VIII. Buenos Aires: LOLA, 2003.
- Ide A, Tutt C. Acute *Lantana camara* poisoning in a Boer goat kid. J South Afr Vet Assoc. 1998; 69: 30-32.
- Inada A, Nakanishi T, Tokuda H, Nishino H, et al. Inhibitory effects of lantadenes and related triterpenoids on Epstein-Barr virus activation. Planta Med. 1995; 61: 558-559
- Inada A, Nakanishi T, Tokuda H, Nishino H, Sharma O. Anti-tumor promoting activities of lantadenes on mouse skin tumors and mouse hepatic tumors. Planta Med. 1997; 63: 272.
- Johnson J, Jensen J. Hepatotoxicity and secondary photosensibilization in a red kangaroo (*Megaleia rufus*) due to

- ingestion of *Lantana camara*. J Zoo Wildl Med. 1998; 29: 203-207.
- Kingsbury J. Poisonous plants of the United States and Canada. New Jersey: Prentice-Hill, 1964.
 - Kirimuhuya C, Waako P, Joloba M, Odyek O. The anti-mycobacterial activity of *Lantana camara* a plant traditionally used to treat symptoms of tuberculosis in South-western Uganda. Afr Health Sci. 2009; 9: 40-5.
 - Kurade N, Jaitak V, Kaul V, Sharma O. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils of *Lantana camara*, *Ageratum houstonianum* and *Eupatorium adenophorum*. Pharm Biol. 2010; 48: 539-44.
 - Martínez Crovetto R. Las plantas utilizadas en medicina popular en el noroeste de Corrientes. Miscelánea 1981; 69: 1-140.
 - McKenzie R. Bentonite as therapy for *Lantana camara* poisoning of cattle. Austr Vet J. 1991; 68: 146-148.
 - Mello F, Jacobus D, Carvalho K, Mello J. Effects of *Lantana camara* (Verbenaceae) on general reproductive performance and teratology in rats. Toxicon. 2005; 45: 459-466.
 - Miyokawa N, Suzuki H, Nikaido T, Ohmoto T. The study of Chinese herbal medicinal prescription with enzyme inhibitory activity. VII. Yakugaku Zasshi. 1992; 112: 534.
 - Moiden S, Houghton P, Rock P, Croft S, Aboagye Nyame F. Activity of extracts and naphthoquinones from *Kigelia pinnata* against *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Planta Med. 1999; 65: 536.
 - Mukherjee T. Antimalarial herbal drugs. A review. Fitoterapia. 1991; 52: 197-204.
 - Nayak B, Raju S, Eversley M, Ramsubhag A. Evaluation of wound healing activity of *Lantana camara* L.– A preclinical study. Phytother Res. 2009; 23: 241-5.
 - Occhiuto F, Circosta C, Costa de Pasquale R. Studies on some medicinal plants on Senegal: effects on isolated guinea pig ileum. J Ethnopharmacol. 1989; 26: 205-210.
 - O'Neill M, Lewis J, Noble M. Isolation of translactone-containing triterpenes with thrombin inhibitory activities from the leaves of *Lantana camara*. J Nat Prod Asap Article. Sep 19 1998.
 - Pan W, Li Y, Mai L, Ohtani K, et al. Studies on triterpenoid constituents of the roots of *Lantana camara*. Yao Hsueh Pao. 1993; 28: 40-44.
 - Pasricha J, Bhaumik P, Agarwal A. Contact dermatitis due to *Xanthium strumarium*. Indian J Dermatol Vener Leprol. 1990; 56: 319-321.
 - Pass M, Heath T. Gallbladder paralysis in sheep during *Lantana* poisoning. J Comp Pathol. 1977; 87: 301.
 - Pass M, Stewar C. Administration of activated charcoal for the treatment of *Lantana* poisoning on sheep and cattle. J Appl Toxicol. 1984; 4: 267-269.
 - Pass M. Poisoning of livestock by *Lantana* plants. Handbook of Natural Toxins. 6: 297-311.
 - Pour B, Latha L, Sasidharan S (2011) Cytotoxicity and oral acute toxicity studies of *Lantana camara* leaf extract. Molecules. 1991; 16: 3663-74.
 - Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Ringbom T, Segura L, Noreen Y, Perera P, Bohlin L. J Nat Prod. 1989; 61: 1212.
 - Robineau L, Soejarto D. Tramil: A Research Project on the Medicinal Plant Resources of the Caribbean. En: M Balick, E Elisabetsky, S Laird (Eds.). Medicinal Resources of the Tropical Forest. Biodiversity and its Importance to Human Health. New York: Columbia University Press, 1996.
 - Rosalie M. Medicinal Plants of Seychelles. Series One. Seychelles: Ministry of Education and Culture (National Heritage), 1994.
 - Roy S, Barua A. The structure and stereochemistry of a triterpene acid from *Lantana camara*. Phytochemistry. 1985; 24: 1607-1608.
 - Sagar L, Sehgal R, Ojha S. Evaluation of antimotility effect of *Lantana camara* L. var. *acuelata* constituents on neostigmine induced gastrointestinal transit in mice. BMC Complement Altern Med. 2005; 5: 18.
 - Sathish R, Vyawahare B, Natarajan K. Antiulcerogenic activity of *Lantana camara* leaves on gastric and duodenal ulcers in experimental rats. J Ethnopharmacol. 2011; 134: 195-7.
 - Sharaf A, Naguib M. Six phenolics compounds in *Lantana camara*. Egypt Pharm Bull. 1959; 14: 93.
 - Sharma B, Kumar P. Bioefficacy of *Lantana camara* L. against Some Human Pathogens. Indian J Pharm Sci. 2009; 71: 589-93.
 - Sharma O, Makkar N, Dawra R. Effects of *Lantana* toxicity of liposomal mes in guinea pig liver. Toxicol Letters 1983; 16: 41-45.
 - Sharma O, Sharma S, Pattabhi V, Mahato S, Sharma P. A review of the hepatotoxic plant *Lantana camara*. Crit Rev Toxicol. 2007; 37: 313-52.
 - Sharma O, Vaid J, Pattabhi V, Bhutani K. Biological action of lantadene C, a new hepatotoxicant from *Lantana camara* var. *Aculeata*. J Biochem Toxicol. 1992; 7: 73-79.
 - Sousa E, Silva N, Rodrigues F, Campos A, et al. Chemical composition and resistance-modifying effect of the

- essential oil of *Lantana camara* Linn. *Pharmacogn Mag.* 2010; 6: 79-82.
- Tesch NR, Mora F, Rojas L, Díaz T, et al. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Lantana camara* var. *moritziana*. *Nat Prod Commun.* 2011; 6: 1031-4.
- Tsen T, Chu C, Wang C. Comparison of geniposide and its acetylated derivative for the inhibition of aflatoxin B1-induced DNA-repair synthesis in rat primary hepatocyte. *Oncol Report.* 1994; 1: 165.
- Valsaraj R, Pushpangadan P, Smitt U, Adsersen A, Nyman U. Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J Ethnopharmacol.* 1997; 58: 75-83.
- Watt J, Breyer Braudwijk M. The medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. Livingstone: Edimburg E & S, 1962.
- Zakaria M, Mohd M. Traditional Malay Medicinal Plants. Kuala Lumpur (Malaysia): Penerbit Fajar Bakti Sdn, 1994.

Lapacho

Nombre Científico: *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley.

Familia: Bignoniaceae.

Sinonimia: *T. avellaneda* Lor. ex Griseb.; *T. dungandii* Standl.; *T. ipe* (Mart.)

Standl.; *T. nicaraguensis* S.F. Blake; *T. integra* (Sprague) Chodat.; *Gelsenium*

avellaneda (Lorentz ex Griseb.) Kuntze; *Handroanthus avellaneda*

(Lorente ex Griseb.) Kuntze; *H. impetiginosus* (Mart. Ex DC.) Mattos;

Tabebuia impetiginosa Mart. ex DC.; *T. palmeri* Rose; *T. schunkevigoi*

D.R.Simpson; *T. adenophylla* Bureau ex K. Schum.

Nombres populares:

Español: *lapacho, lapacho rosado, lapacho dorado, lapachito, palo de arco.*

Portugués: *ipé rôxo.*

Inglés: *pao d' Arco, trumpet bush, taheebo, Palmer trumpet-tree.*

Otros: *pau d'Arco* (Francés), *tayi* (Guaraní).



Resumen

El género *Tabebuia* (Bignoniaceae) se extiende por las zonas tropicales de América desde México hasta el norte y centro de la Argentina. El uso medicinal del *T. impetiginosa* es muy común en toda la región, atribuyéndose un sinnúmero de propiedades a esta especie. Desde el punto de vista farmacológico, hasta el momento se realizaron estudios *in vitro*, *in vivo* y en humanos. Entre las principales actividades atribuidas al lapacho destacan: antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana e inmunoestimulante. Es en el área de la oncología experimental donde se centró gran parte de la atención durante la década del '70, fundamentalmente en lo que respecta a estudios clínicos con algunas naftoquinonas (β -lapachona y lapachol), llegando incluso a la dilucidación de los mecanismos de acción de estos compuestos. Ello llevó al reconocimiento del lapacho no sólo en la región, sino también en otras partes del mundo. Sin embargo, los resultados ambiguos y los altos niveles de toxicidad observados durante las investigaciones llevaron a una disminución en el interés por parte de la comunidad científica en las décadas posteriores.

Summary

The genus *Tabebuia* (Bignoniaceae) is extensively distributed throughout the American Continent, and can be found from Mexico, throughout the Neotropics down to Central Argentina. The medicinal use of *T. impetiginosa* is very common in our country in the treatment of a wide range of ailments. From a pharmacological point of view, several *in vitro*, *in vivo* and clinical studies have been performed for this species, mainly in the fields on experimental oncology, inflammation, microbiology and immunology. During the seventies, many clinical studies aimed to determine the antitumour properties of the naphtoquinones (β -lapachone and lapachol), together with their mechanisms of action. Thus, lapacho became a reputed medicinal plant not only in the region, but also throughout the World. However, clinical results turned out to be ambiguous and the levels of toxicity observed for the compounds studied were relatively high, leading to a diminishment in the interest towards this species by the scientific community.

Descripción botánica

Árbol de porte medio o grande perteneciente a la familia de las Bignoniáceas, que llega a medir entre 8 -15 metros de alto. Su tronco puede alcanzar los 20 - 60 cm de diámetro y se caracteriza por presentar una corteza de color castaño oscuro, difícil de desprender, con fisuras longitudinales a manera de grietas. El follaje, caduco, presenta hojas digitadas y

opuestas. Sus grandes flores, hermafroditas y tubulosas, miden alrededor de 4 cm de longitud. Son de color rosado, violáceo o púrpureo y están reunidas en panículas terminales. Aparecen durante la primavera (agosto-setiembre), antes que lo hagan las hojas. El inicio de la floración muestra sus ramas defoliadas, y a inicios de setiembre, comienzan a desarrollarse los primordios foliares y a manifestarse los

frutos que se mantienen en las ramas hasta el mes de enero. Dichos frutos son cápsulas delgadas que pueden llegar a medir hasta 35 cm de largo (Gupta, 1995; Ponessa *et al.*, 2000)

Distribución geográfica - Ecología

El género *Tabebuia* abarca 107 especies nativas de las zonas tropicales de América extendiéndose desde México hasta Argentina (provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Entre Ríos, Santa Fe, Salta, Jujuy, Catamarca y Tucumán). En Brasil desde el centro-sur hasta la Amazonía. Abunda también en zonas de baja altitud del sur de Paraguay. En Bolivia y Perú sólo se encuentra en algunas zonas montañosas. Debe diferenciarse del *lapacho morado* (*Tabebuia ipe* S. sin. *T. heptaphylla* T.) el cual se encuentra en el noreste argentino y sur de Brasil. (Alonso, 2004).

Parte utilizada

La droga está constituida por la parte interna del cilindro cortical. No presenta olor pronunciado y su sabor es ligeramente amargo. Los tejidos de conducción activos del árbol (donde circulan las principales naftoquinonas) están representados por el estrato delgado del xilema y floema frescos o nuevos, a cada lado del *cambium*. Ocasionalmente se emplean las hojas y las flores.

Historia

La utilización del *lapacho* por las distintas comunidades indígenas americanas se remonta a épocas precolombinas. La tribu Chalaway (zona brasileño-paraguaya) empleaba la parte interna de la corteza para tratar varias enfermedades: *artrosis*, *fiebre*, *disturbios intestinales*, *circulatorios* y *tumorales*. Indígenas andinos (incas y kallawayas) lo empleaban como elemento mágico protector frente a *enfermedades*, *mal de ojo*, *enemigos*, etc. Algunas tribus amazónicas emplean aún las hojas de *lapacho*, reduciéndolas a polvo dentro de un mortero y luego quemándolas, en rituales de iniciación de la *coca*. Los *tupi-guaraníes* le denominaban “*tajy*” que significa *fuerza* o *vigor*.

El nombre *impétiginosa* hace referencia al empleo de esta corteza en casos de impérito. En tanto *avellaneda* se refiere a que esta especie fue identificada en el partido de Avellaneda (Buenos Aires). El empleo de la madera para la construcción de arcos para cazar, hizo que también se le denominase *palo de arco*. En 1858 se aisló el primer compuesto denominado *lapachol*, cuya estructura química fue dilucidada en 1892 por S. Hooker. En 1876, en ocasión de un congreso de química realizado en Filadelfia, el profesor Max Siewert de Argentina reveló

el aislamiento de unos glucósidos de la corteza de lapachos de Argentina a los cuales denominó *ácido lapáchico* y *ácido lapachónico*.

En 1882 E. Paterno publica en la “*Gazzetta Chimica Italiana*” que la sustancia conocida como *ácido lapáchico* en realidad es un hidroxiderivado de naftoquinona. En 1927 L. Fieser sintetiza el *lapachol*. Finalmente en la década del 60' comienzan las primeras investigaciones oncológicas con los componentes activos de su corteza. En Argentina fue muy estudiada por el Prof. Teodoro Meyer (1911-1972) quien fuera profesor de Botánica en el Instituto Miguel Lillo de Tucumán. Refiriéndose a esta especie dijo Mayer: “*He aquí una gran promesa para toda la humanidad*”.

Usos etnomedicinales

El uso medicinal del *lapacho* se encuentra extendido en América Latina, y ha sido descrito por varios autores (ej. Alonso, 2004; Carrizo *et al.*, 1991; Desmarchelier y Witting, 2000; Estrella, 1995; Fetrow y Ávila, 2001; Gentry, 1992; Gottlieb y Mors, 1980; Gupta, 1995; Kelner, 1979; Martínez Crovetto, 1981; Pedersen, 1994; Ponessa *et al.*, 2000; Soraru y Bandoni, 1978; Tyler, 1987).

En Argentina se emplea el cocimiento del leño o de sus hojas por vía externa como astringente, vulnerario y antiséptico en úlceras, eczemas, psoriasis, hemorroides, candidiasis y tumores de piel. La corteza por vía interna como antianémica, hipotensora, revitalizante, hipoglucemiante, abortiva, antiinfecciosa urinaria, laxante, en enfermedades de vías respiratorias (tos convulsa) y como antitumoral (leucemias).

En caso de algias reumáticas emplea el cocimiento de trozos o astillas de la corteza en agua. Las flores también se emplean como báquicas y expectorantes. Dentro del folklore gauchesco argentino el *lapacho* es considerado el “té de los domadores” debido al vasto empleo de la decocción para consolidar fisuras o quebraduras cuando caen de sus caballos.

En Brasil, Bolivia y Costa Rica se utiliza especialmente contra distintos tipos de cáncer, en Paraguay como reconstituyente y antisifilítico, en Venezuela y Colombia como antimarialírico y antitripanosómico y en Guatemala contra llagas y úlceras dérmicas. Debe tenerse en cuenta que en países de Centroamérica y norte de Sudamérica se emplean variedades de *Tabebuia* también conocidos como *lapacho*. Para cualquiera de estos fines recomiendan preparar 50 g de corteza en dos litros de agua, debiéndose dejar en maceración durante cuatro días a temperatura ambiente. La dosis es de tres tazas diarias. También suele prepararse como bebida espirituosa: 30 g de corteza en un litro de vino blanco, dejando

macerar durante tres semanas. Se toman 3-4 copas diarias. En infecciones urinarias, afecciones reumáticas y como revitalizante se prepara un cocimiento de 30 g de corteza por litro de agua, a razón de tres tazas diarias. En uso externo, se puede aplicar la misma decocción localmente en casos de heridas, quemaduras, contusiones, candidiasis y llagas.

Otros usos

La madera es utilizada en construcciones navales y carpintería en general, en la fabricación de culatas para armas de fuego, mangos para herramientas y artesanías. En el norte argentino algunas comunidades utilizan el cocimiento o infusión de aserrín de *lapachito* para obtener un colorante amarillo utilizado para teñir telas (Bandoni *et al.*, 1972; Tyler, 1987).

Constitución química

Numerosas investigaciones químicas (ej. Burnett y Thomson, 1969; Carter, 1967; Girard *et al.*, 1988; Gupta, 1995; Wagner, 1989; Warashina *et al.*, 2005; Suo *et al.*, 2013; Wasicky, 1967) señalan la presencia de los siguientes grupos de compuestos en la corteza de *T. impetiginosa*:

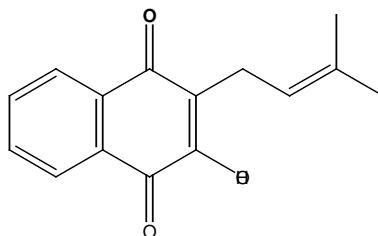
Naftoquinonas: 18 hasta el presente: *lapachol* (3-4%), *deoxilapachol*, *lapachenol*, *a* y *b-lapachona*, *dehidro-a-lapachona*, *I-menaquinona*, *tabebuina*, *tectoquina*, etc. El *lapachol*, su principal constituyente, presenta una estructura química que se

corresponde con una *1,4-naftoquinona*, más precisamente la *2-HO-3-(3-metil-2-butienil)-1,4-naftalenona*. Si bien dicha estructura es similar a la de la *vitamina K*, no presenta propiedades antihemorrágicas. El *lapachol* se encuentra en otros miembros de la familia *Bignoniaceae* tales como *Haplophragma adenophyllum* (leño), *Kigelia pinnata* (raíz) y *Stereospermum suaveolens* (raíz). También está presente en miembros de otras familias: parte leñosa de *Hibiscus tiliaceus* (Malváceas) o raíz de *Conospermum teretifolium* (Proteaceae).

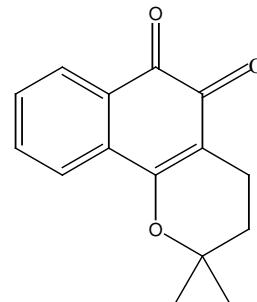
Aceite esencial (0,55-1,50%): Compuesto principalmente por sesquiterpenos.

Otros: En corteza fueron aislados 4 *iridoides*, 5 compuestos *polifenólicos*, un *glicósido feniletanoide* y un *lignano*. En diversas partes de la planta se identificaron los siguientes compuestos: *6-O-ayugol*, *anisaldehido*, *ácido anísico*, *antraquinonas* (preferentemente en la madera), *ácido trimetoxibenzólico*, *rutinósido*, *coenzima Q*, *ceras* (1% contenido *alcohol cerílico* y *ácido lignocérico*), *saponinas esteroideas* (3-4%), *resinas* (3-4%), *taninos*, *kigelinona*, *ftiolol*, *queracetina*, *sustancias amargas* (0,85-1,4%), *carnosol*, *cicloolivilo* y *ariltetralino* (lignanos), *tecomina (alcaloide)*, *vainillina* y *ácido vainílico*.

A continuación se presenta una tabla con las principales *quinonas* presentes en *T. avellaneda*.



lapachol



beta-lapachona

Naftoquinonas	Antraquinonas
lapachol	2-metil-antraquinona
α-lapachona	2-hidroximetil-antraquinona
β-lapachona	2-acetoximetil-antraquinona
dehidro-α-lapachona	antraquinona-2-aldehido
deoxi-lapachol	1-hidroxi-antraquinona
I-menaquinona	1-metoxi-antraquinona
lapachenol	2-hidroxi-3-metilquinona
tectoquina	tabebulinina

Nota: El alcohol se considera mejor solvente que el agua para las naftoquinonas. Los niveles de naftoquinonas se expresan en porcentaje de lapachol, debiendo rondar entre el 1 y 2%.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento se realizaron estudios *in vitro*, en animales y en humanos. Entre las principales actividades atribuidas al *lapacho* destacan: antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana e inmunoestimulante. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Oncología experimental: El *lapacho* es considerado desde hace años como agente antitumoral. Aunque los estudios científicos realizados hasta la fecha han arrojado algunos resultados alentadores, aún quedan por dilucidar ciertos aspectos íntimos de su mecanismo de acción y la variabilidad de la respuesta observada en humanos.

En la década del 60' comenzaron los primeros ensayos clínicos en humanos con esta especie, tanto en Brasil (Hospital de Santo Andre) como en Argentina (Hospital de Concepción, Tucumán). Entre los primeros trabajos realizados en animales con el extracto acuoso de la corteza de *lapacho*, destaca uno realizado en la Universidad de Pernambuco (Brasil). En el mismo se administró a ratas por vía intraperitoneal una dosis de 200 mg/Kg, demostrando una actividad inhibidora del 44% en modelos experimentales de sarcoma Walker-256. Por su parte, el extracto acuoso de *lapachol* mostró un mejor rendimiento (50%) y un porcentaje de inhibición sobre otro tipo de tumores como el sarcoma ascítico Yoshida y el linfosarcoma Murphy-Sturm, del orden del 82% (Ferreira de Santana *et al.*, 1968). En ese sentido la *b-lapachona* habría presentado una actividad antitumoral algo menor (Rao *et al.*, 1968).

En base a estos resultados preliminares, en el año 1968 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos había determinado que el *lapacho* contenía principios activos suficientes para iniciar los ensayos como droga antitumoral. A tal fin y luego de finalizados los estudios preclínicos y toxicológicos, realizó durante un período entre 5- 21 días un ensayo clínico sobre 19 pacientes con tumores no leucémicos avanzados de distinta localización y sobre 2 pacientes con leucemia mielocítica crónica recidivante, a los cuales se administró *lapachol* por vía oral a dosis entre 250 y 3.750 mg diarios. Sólo un paciente obtuvo una regresión de cáncer metastásico de mama, mientras que el resto no experimentó ningún tipo de mejoría (Block *et al.*, 1974; Suffness y Douros, 1982).

En los estudios mencionados se reveló que altas dosis (mayores a 1500 mg diarios) se asociaban a cuadros importantes de náuseas, vómitos y prolongación del tiempo de *protrombina*. También se

concluyó que la actividad antitumoral demostrada *in vitro* estaría determinada por la combinación de varios principios activos ya que tanto extractos acuosos de *lapachol* como de *lapachona* administrados por separado en humanos no habían arrojado resultados antineoplásicos significativos (Awang, 1988; Lawrence Review, 1990). Los resultados negativos podrían tener una relación con la baja absorción oral del *lapachol*, ya que los niveles en sangre nunca alcanzaron los 30 mg/ml, cantidad crítica para una respuesta antitumoral de dosis de 50 mg/Kg (Awang, 1988).

Del mismo modo el suministro de dosis muy altas (tóxicas) para encontrar una actividad positiva hizo que se perdiera el interés en realizar mayores estudios durante la década del 70' (Lawrence Review, 1990). Años más tarde, la metodología empleada en este ensayo fue cuestionada por algunos investigadores, aduciendo que no se trabajó con el conjunto de principios activos, sino solo con una *naftoquinona*, a la espera de obtener un resultado satisfactorio para iniciar la síntesis y posteriormente patentarlo (Jones, 1994). Para algunos autores la no inclusión de los otros componentes tales como *carnosol*, *indoles*, *coenzima Q*, *saponinas esteroideas*, etc, (también tendrían efectos antitumorales), le habría restado eficacia y seguridad al ensayo (Oswald, 1993; 1994).

Otro estudio con pacientes realizado en Brasil demostró que la prescripción de 20-30 mg/kg diarios de *lapachol* provocaron reducción del tamaño de los tumores y disminución del dolor en 9 de los pacientes tratados. En tres casos hubo remisión completa y en otros tres hubo que suspender el tratamiento por aparición de náuseas y vómitos. En todos los casos los pacientes realizaban su tratamiento oncológico convencional, lo cual no permite efectuar una evaluación adecuada de la verdadera eficacia del *lapachol* (Santana *et al.*, 1968; 1980; 1981).

En cuanto al mecanismo de acción, una característica general inherente a la actividad de la *β-lapachona* y el *lapachol* se centra en parte, en la capacidad de estos compuestos de inhibir el metabolismo de obtención de oxígeno por parte de las células tumorales. Como resultado de ello se generan radicales libres (anión superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno) que ejercen un efecto destructor sobre los ácidos nucleicos de dichas células (Bachur *et al.*, 1979; Hartwell, 1982). En ese sentido, la estructura molecular de la *β-lapachona* presenta grupos carbonilos vecinos que facilitan reacciones redox. Ello posiciona a las *naftoquinonas* del *lapacho* dentro de un espectro de actividad diferente al de otros fármacos antineoplásicos (Dubin *et al.*, 2001). La vitamina K₃ y quinonas como el *lapachol*, inhiben

la afinidad *in vitro* de receptores por el factor de crecimiento epitelial, un potente agente mitogénico capaz de estimular el crecimiento de fibroblastos humanos y otras líneas celulares (Shoyab y Todaro, 1980). En otros ensayos el *lapachol*, obtenido de *Kigelia pinnata*, demostró actividad inhibitoria *in vitro* del crecimiento en cultivos celulares de melanoma y carcinoma renal (Inoue, 1981). También se menciona que el *lapachol* interfiere la síntesis de *pirimidina* por inhibición de *dihidroorotato*, dando como resultado una disminución del pool de nucleótidos. Se ha sugerido, por lo tanto, la posibilidad de combinar *lapachol* con otros agentes antipirimidínicos en quimioterapia oncológica (Keppler, 1985). Además, el *lapachol* tendría un efecto inhibidor de la *ribonucleótido-reductasa*, enzima responsable de la replicación de ADN subyacente en muchas células tumorales (Smith y Douglas, 1986).

Por su parte la β -*lapachona* demostró inducir el mecanismo de apoptosis en líneas celulares de cáncer de pulmón A-549 y cáncer de colon HCT-116, demostrando a su vez una marcada disminución de la telomerasa junto a activación de la caspasa-3 e inactivación del NF-kappaB (Choi *et al.*, 2003; Woo y Choi, 2005; Moon *et al.*, 2010). Otros autores sostienen que la β -*lapachona* actuaría de manera similar a los compuestos naturales *campotecina* y *topotecan*, es decir, por inhibición de las *DNA topoisomerasa I* y *II*. Ambas *topoisomerasas* son nucleasas con función en la replicación y reparación del ADN. El fracaso en la reparación del ADN facilita la formación de ADNs atípicos, produciendo inhibición de la replicación del ADN y por ende, apoptosis y muerte celular. Este tipo de inhibición es efectiva en algunos tipos de cáncer tales como el de pulmón, mama, colon, próstata y melanoma (Merritt y Snyder, 1997). Por ejemplo en cultivos de células cancerígenas de ovario y colon humanos tratados con un extracto de β -*lapachona*, el ciclo celular se detuvo al final de la fase S, es decir, la fase de síntesis de ADN y formación y duplicación de los cromosomas (Choi *et al.*, 2003; Dubin *et al.*, 2001). Sin embargo, extractos elaborados con *beta-lapachona* no demostraron actividad protectora en ratas frente al promotor de cáncer colónico *azoximetano* (Higa *et al.*, 2011).

El problema de la administración de β -*lapachona* en humanos radica en su potencial toxicidad. No obstante, el compuesto 3-*allil*- β -*lapachona* (sintetizado a partir de la β -*lapachona*) demostró baja toxicidad en cultivos celulares, siendo por consiguiente más apto para un futuro ensayo en humanos (Boothman, 1989).

Por otra parte, la β -*lapachona* resultó ser un importante inhibidor de la síntesis de ADN en *Tripanosoma cruzi*, como también de la poli (ADP-ribosa)

polimerasa (PARP) de diferentes orígenes, enzimas encargadas de la conservación del ADN. Estudios efectuados sobre cultivos tumorales demostraron una activación de dicha *naftoquinona* sobre la *calpain* (proteasa cuya actividad es tiol-dependiente), seguida por activación de quinasas, caspasas y nucleasas (enzimas que degradan al ADN y a las proteínas celulares) todo lo cual contribuye a la apoptosis y muerte celular. Una reacción importante para la actividad de la β -*lapachona* es su reducción, lo cual está a cargo de las enzimas *diaforasa* y *NAD(P)H-quinona-reductasa*, que inician la producción de radicales libres (Dubin *et al.*, 2001).

Con respecto a otras sustancias presentes en *T. impetiginosa*, vale la pena destacar que el compuesto furanonaftoquinónico 5-hidroxi-2-naftofuranidona aislado de *T. impetiginosa* ha sido patentado en Japón como agente antitumoral, basado en un nuevo protocolo del NCI de USA (International Patent, 1994). Estudios preliminares *in vitro* habían demostrado que las *furanonaftoquinonas* presentaban actividad inhibitoria en algunas leucemias experimentales (Ikegawa *et al.*, 1988). En este aspecto, se realizaron dos estudios clínicos con dosis de 20-30 mg/k. En el primer ensayo se trataron nueve casos de cáncer sólidos, provocando remisión completa en tres de ellos. En el segundo ensayo participaron 21 pacientes con leucemia de diferentes tipos, pero no pudo culminarse debido a que las dosis efectivas produjeron un alargamiento en el tiempo de protrombina asociado a náuseas y vómitos. No obstante, el producto se comercializa actualmente y se administra en forma de tabletas que contienen 1,5 mg de ingrediente activo, presentando muy baja incidencia de efectos adversos (Bone y Pengelly, 1997). Finalmente, otros resultados interesantes indican que el extracto metanolico de la corteza interna de *T. impetiginosa* redujo el número de papilomas en ratas bajo inducción con agentes carcinogenéticos de piel (Ueda y Tokuda, 1990). La identificación y aislamiento de algunos lignanos como el *cicloolivilo* y el *ariltetralino* (Villegas *et al.*, 1995) motivó sus estudios *in vitro*, demostrando dichos compuestos actividad antitumoral en modelos experimentales de sarcoma en ratas (Souza Brito y Souza Brito, 1996). Por último, se ha ensayado en ratas un té que contiene la mezcla de *Uncaria guianensis*, *Uncaria tomentosa* (ambas conocidas como "uña de gato") y *Tabebuia avellanedae*. Como resultado se observó que el té es capaz de inhibir promotores tumorales como el 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) y genes de expresión oncogénicos (Budán *et al.*, 2011).

Actividad antibacteriana: Numerosos estudios farmacológicos han centrado la atención en la actividad

antimicrobiana del *lapacho* y sus componentes. Por ejemplo, el *lapachol* demostró actividad inhibidora *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, y *Brucella sp.* (Anesini y Pérez, 1993; De Lima, 1962; Machado *et al.*, 2003; Oswald, 1993; 1994) en tanto la *lapachona* lo ha hecho frente a *Bacillus subtilis* y *Salmonella typhimurium* (Willard, 1987).

Los extractos acuosos de *T. heptaphylla* y *T. impetiginosa* no demostraron actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger* y *Escherichia coli*. En cambio, el extracto acuoso de *T. impetiginosa* inhibió los cultivos de *S. aureus* penicilino-resistentes (Guiraud, 1994). Tanto el *lapachol* como el *ácido-antraquinona-2-carboxílico*, demostraron una inhibición *in vitro* de *Clostridium paraputrificum*, con una concentración de 100 µg/disco y 1 µg/disco, respectivamente. En concentración de 100 µg/disco, ambos compuestos evidenciaron una actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Clostridium perfringens* y *E. coli*. En concentración de 1.000 µg/disco, ambos compuestos no afectaron el crecimiento de *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus* y *L. casei* (Park *et al.*, 2005). Finalmente, varios de los componentes químicos de la corteza interna fueron evaluados *in vitro* frente a *Helicobacter pylori*, observándose una buena actividad antimicrobiana en la 2-(*hidroximetil*) *antraquinona*, en comparación con los antibióticos *amoxicilina*, *metronidazol* y *tetraciclina* utilizados como referencia (Park *et al.*, 2006).

Uno de los mecanismos antimicrobianos que se le asignan a la corteza del *lapacho* está relacionado con la capacidad de intoxicación respiratoria mitocondrial de las naftoquinonas (del 50% en el *lapachol* a dosis de 110 mmol/l) interfiriendo con el transporte de electrones, asemejándose de este modo al mecanismo propuesto para la actividad antitumoral (Guiraud, 1994). Park *et al.* (2005) destacan en los mecanismos inhibitorios bacterianos del *lapachol* y derivados *antraquinónicos*, a los grupos metilo en posición C2 y derivados de 1,4-naftoquinonas (Park *et al.*, 2005).

Acción antiparasitaria: En el caso de *Trypanosoma cruzi* (responsable del Mal de Chagas), el *lapachol* demostró actividad únicamente *in vitro*, ya que en presencia de sangre se anula el efecto (Braga de Oliveira, 1996; Brandao *et al.*, 1993; Fournet, 1995; Pinto *et al.*, 1997). En cambio, ello no ocurre con el derivado sintético *allil-b-lapachona* que se comporta como tripanomicida aún en presencia de sangre (Boveris *et al.*, 1978; Sepúlveda Boza y Cassels, 1995). Por otro lado, la administración oral de tisanas de corteza de *lapacho* resulta en una actividad protectora de la piel del 97% frente a la penetración

de larvas de *Schistosoma mansoni* en ratas. Se relacionó dicha actividad con la presencia de *lapachol* (0,9%) y compuestos terpenoides (Austin, 1974; Gilbert *et al.*, 1984). A su vez, las sales potásicas de *lapachol* e *isolapachol* demostraron actividad mollusquicida y cercaricida frente a *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni*, *Artemia salina* (sólo el *isolapachol*) y *Tilapia nilotica* (Fernandes Lima *et al.*, 2004). Por su parte, la *lapachona* posee actividad inhibitoria frente a cepas de *Leishmania* (Fournet, 1995).

Actividad antimicótica: Los primeros trabajos efectuados en la década del 60' demostraron actividad antimicótica *in vitro* para las naftoquinonas del *lapacho* frente a *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Trichophyton glabrata* y *T. mentagrophytes*. Dicha actividad estaba centrada especialmente en las a y b-*lapachonas* y la *xiloidina* (compuesto emparentado al *lapachol*) (De Lima, 1962). Estudios posteriores demostraron la efectividad del *lapachol* en casos de candidiasis, a partir del extracto diclorometánico (Herman, 1983; Ortiz Morales, 1995; Portillo *et al.*, 2001). También resultó efectivo el extracto metanolico de la corteza frente a diferentes cepas de *Candida* (Höfeling *et al.*, 2010). En cuanto a la actividad fungicida de la b-*lapachona* frente a *Candida albicans*, la misma demostró ser mayor que la ejercida por *ketoconazol* (Gershon *et al.*, 1984; Guiraud *et al.*, 1994). Vale la pena señalar que en algunos casos se utilizan tisanas elaboradas con la corteza de *lapacho* en forma de tampón vaginal en casos de candidiasis (Oswald, 1993; 1994).

Actividad antiviral: Se observó *in vitro* acción conjunta de las *hidroxi-naftoquinonas* frente a diversos virus de la *influenza* (Lagrota *et al.*, 1983). A su vez, el *lapachol* demostró actividad frente al virus de la polio, estomatitis (Tyler, 1983), Epstein-Bahr (Ueda y Tokuda, 1990) y frente al virus del *Herpes simplex* (*tipo I y II*), interfiriendo sobre los mecanismos enzimáticos necesarios para su replicación (Guiraud, 1994; Oswald, 1993; 1994). En cuanto a la b-*lapachona*, esta presenta una actividad inhibitoria *in vitro* de la *transcriptasa inversa* frente a algunos retrovirus relacionados con mieloblastosis aviaria, leucemia murina (Ortiz Morales, 1995) y VIH. En este último caso, las experiencias *in vitro* fueron realizadas con b-*lapachona* obtenida a partir del *lapachol* por acción de *ácido sulfúrico* (Tan *et al.*, 1991; Duke, 1991). Es interesante destacar que tanto ribodesoxivírus como oncornavirus han demostrado tener una participación en varios tipos de cánceres experimentales. Asimismo, el *lapachol* inhibió la actividad de la LTR *in vitro* (Long Term Re-

peat) del virus VIH, con la consiguiente disminución del antígeno p24 (Li *et al.*, 1993).

Actividad antiinflamatoria: De acuerdo con Investigadores de la Universidad de San Pablo (Brasil), el extracto acuoso total de la corteza de *lapacho* presenta una actividad antiinflamatoria *in vitro* con una potencia similar a la *fenilbutazona* (Oga y Sekino, 1969), así como también actividad antiulcerogénica y analgésica. Estudios más recientes constataron que el extracto acuoso de la corteza interna en dosis de 200 mg/k vía oral, reduce el edema plantar en ratas bajo inducción de *caragenina* en el orden del 12,9%. Por otra parte, el mismo extracto en diferentes concentraciones (100-220-400 mg/k, vía oral) reduce la nocicepción producida por *ácido acético*, en el orden del 49,9-63,7-43,8%, respectivamente. La administración de 5 mg/k de *naxoxona* vía intraperitoneal no revirtió el efecto de los extractos (Mafra *et al.*, 2003; Miranda *et al.*, 2001). Un nuevo estudio efectuado con el extracto acuoso de la corteza de lapacho demostró experimentalmente suprimir la producción de prostaglandina (PG)E2 y óxido nítrico, bloqueando la expresión del ARNm para sus enzimas catalizantes ciclooxygenasa [COX-II] y la óxido-nítrico sintasa inducible [iNOS], respectivamente (Byeon *et al.*, 2008). En tanto, el extracto etanólico de la corteza interna también demostró en ratas efectos antiinflamatorios (test de acetato de tetradecanoil-forbol) y analgésicos (test del plato caliente y test de contorsiones por ácido acético), empleando en ambos casos dosis de 200 mg/k (Lee *et al.*, 2000). En ese sentido se han ensayado geles antiinflamatorios para uso tópico conteniendo *lapachol* al 0,5% en un pH 8. Estudios *in vitro* e *in vivo* sobre edema plantar de ratas demostraron para el gel de *lapachol* una respuesta antiinflamatoria del orden del 80,84% a los 100 minutos de su administración (Sester *et al.*, 1997). Estudios de penetración percutánea *in vitro* de formulaciones tópicas que contenían *lapachol* también demostraron que la penetración de la droga se favorece cuando se emplean geles de *carbopol* y *trietanolamina* o hidróxido de sodio. La presencia de una concentración apropiada de un surfactante no iónico también favorece la penetración (Sester *et al.*, 1997).

Actividad inmunoestimulante: Tras conocerse mejor el contenido en *naftoquinonas* de *T. avellandae*, se observó actividad inmunomoduladora en su corteza, la cual resultó ser de tipo dosis-dependiente. A una concentración relativamente elevada (100 µg - 10 ng/ml) el *lapachol* provocó un efecto citotóxico o inmunosupresor sobre granulocitos y linfocitos humanos, pero en dosis inferiores (10 ng-10

fentogr/ml) el efecto fue contrario, es decir, inmunoestimulante (Wagner *et al.*, 1986). En ese sentido, el extracto metanólico de la corteza incrementó en un 25% la respuesta fagocitaria de macrófagos con microdosis de 1 picogramo/mL *in vitro* (Creer, 1989). Según Wagner (1988) estos ensayos indican que son necesarias mínimas dosis de *naftoquinonas* para lograr un efecto inmunoestimulante con esta especie, sin perjuicio de citotoxicidad.

Otras acciones de interés: El *lapachol* y otras naftoquinonas relacionadas de esta especie demostraron efectos anticoagulantes en ratas y en humanos, de manera similar a la 4-hidroxi-cumarina (Block *et al.*, 1974; Preusch y Suttie, 1984). El *lapachol* demostró actividad estrogénica y antiestrogénica conjunta en ratas. La inyección post-coital de esta sustancia produjo una acción anticonceptiva en estos animales (Sareen, 1995). Por su parte, compuestos del tipo *carnosol* presentes en la corteza de *lapacho* mostraron actividad antioxidante frente al anión superóxido, mientras que los derivados indólicos promovieron la liberación del *glutation* (Bradford *et al.*, 1985; Ikegawa *et al.*, 1988). De igual modo, glucósidos fenilpropanoides de la corteza ejercieron actividad antioxidante frente al radical DPPH (Suo *et al.*, 2013).

Las fracciones del extracto de la corteza interna, en especial la fracción cloroformo, inhibieron la proliferación celular y síntesis de ADN inducida por el factor de crecimiento plaquetario (PDGF)-BB así como la proliferación de las células del músculo liso mediante supresión de la liberación de ácido araquídónico y activación de la enzima ERK1/2 MAPK (Son *et al.*, 2006).

Un estudio reveló que los componentes de la corteza interna del *lapacho* se comportan como agentes antipsoriásicos, de acuerdo a una investigación *in vitro* realizada sobre el crecimiento de cultivos de las líneas queratinocíticas HaCat. En efecto, el compuesto *b-lapachona* demostró una eficacia comparable al agente antipsoriásico *antralina* (Muller *et al.*, 1999).

El extracto etanólico de la corteza interna de *lapacho* (dosis de 30-1000 mg/kg), demostró experimentalmente citoprotección en mucosa gástrica bajo inducción ulcerosa con ácido acético e ibuprofeno en altas dosis. La actividad antioxidante sumada a una mayor secreción de mucus, serían los factores más importantes en dicha actividad (Twardowschy *et al.*, 2008 ; Pereira *et al.*, 2013) Extractos con *β-lapachona* demostraron efectos cicatrizantes en heridas de piel en roedores, promoviendo al migración de fibroblastos y células endoteliales (Kung *et al.*, 2008). En el test de nado forzado, el extracto

etanólico elaborado con corteza de *lapacho* demostró efectos antidepresivos, reduciendo la inmovilidad del animal, y actuando a través del sistema monoaminérgico (Freitas *et al.*, 2010). En el test de suspensión por la cola, el mismo extracto demostró efectos antidepresivos interactuando también con receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y L-arginina-óxido nítrico cíclico guanosino monofosfato (cGMP) (Freitas *et al.*, 2013).

Los componentes 1,4-naftalenediona y 1,2-naftalenediona, demostraron efectos larvicidas frente al mosquito *Culex pipiens pallens*, mostrando una CL₅₀ = 1.43 mg/l y 1.26 mg/l, respectivamente (Kim *et al.*, 2013).

La β-lapachona puso en evidencia efectos inhibidores sobre la expresión de citoquinas de la familia de la IL-12 y sobre IL-23 por parte de células dendríticas y microglía. A su vez, redujo la producción de IL-17 por parte de linfocitos T CD4(+), de manera indirecta, a través de la supresión de la expresión de IL-23 en células de la microglía. Estos hallazgos adquieren relevancia en casos de enfermedades inflamatorias y degenerativas autoinmunes del tipo de la esclerosis múltiple y encefalitis autoinmune, donde ciertas interleuquinas, como la IL-17 o IFN-γ (producidas en linfocitos hiperreactivos), suelen iniciar el proceso patológico (Xu *et al.*, 2013).

Toxicidad - Efectos adversos

Se llevaron a cabo estudios tanto en animales como en humanos, los cuales se describen a continuación:

Ensayos en animales: Los casos de toxicidad observados fueron siempre relacionados con compuestos aislados. Por ejemplo, el *lapachol* fue reportado como inhibidor de la utilización de yodo en cultivos de tejido tiroideo de ovejas y depresor de la respuesta a la hormona folículo-estimulante en ovarios de ratas (Morrison *et al.*, 1970). No se constató mielosupresión ni toxicidad hepática o renal en ratas a las cuales se les suministró extractos acuosos de corteza de *lapacho* (Block *et al.*, 1974). En cambio, dosis mayores de 100 mg/kg (consideradas muy altas en roedores) generaron pérdida de peso, anorexia, diarrea y somnolencia (Block *et al.*, 1974; Merritt y Snyder, 1997; Santana *et al.*, 1968; Sharapin *et al.*, 1978).

Estudios recientes de toxicidad aguda realizados en ratas a partir del extracto acuoso arrojaron una baja toxicidad (Miranda *et al.*, 2001). En cambio, dosis orales reiteradas de *lapachol* (500 mg/kg) determinaron la muerte de los animales con severos cambios histopatológicos en varios de sus órganos. Seis dosis consecutivas de 9 mg/kg de b-lapachona provocaron también la muerte de los animales,

observándose cuadros previos de anorexia, pérdida de peso y diarrea (Ferreira de Santana *et al.*, 1968). La DL₅₀ de *lapachol*, *xiloidina* y b-lapachona administradas i.p. en ratas fue calculada en 1600 mg/kg, 600 mg/kg y 80 mg/kg respectivamente. Los efectos tóxicos de la administración oral de *lapachol* fueron estudiados en ratas, monos y perros. Los resultados determinaron la muerte en monos después de seis dosis de 0,5 g/kg diarios y de cinco dosis de 1 g/kg diarios. Señales de toxicidad fueron observadas en perros y roedores: anemia (entre moderada y severa), reticulocitosis, palidez de mucosas, bilirrubinuria y proteinuria. En perros (no en ratas) también se observó trombocitosis pasajera y leucocitosis, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento del tiempo de protrombina (Morrison *et al.*, 1970).

Un estudio de genotoxicidad y mutagenicidad de una muestra comercial de un producto conteniendo extracto acuoso de *lapacho* conservado con benzoato de sodio y nipagin (*Lapacho Dorado Krillâ*) sobre cepas de *Salmonella typhimurium* determinó en las muestras del producto ausencia de genotoxicidad y mutagenicidad con una concentración de *lapachol* de 0,2 g/100 mL (Moretton, 1999).

Ensayos en humanos: A las dosis usuales las tisanas de corteza de *lapacho* por lo general son bien toleradas, aunque se recomienda su administración durante períodos cortos (Alonso, 2004; Arteche García *et al.*, 1998; Mc Guffin *et al.*, 1997). En diversos ensayos clínicos, el *lapachol* (administrado en ciclos de 5-21 días en dosis mayores de 1500 mg diarios) y la b-lapachona, provocaron náuseas, anemia, aumento del tiempo de protrombina (reversible con vitamina K), diarrea y vómitos. En cambio dosis menores de 1,5 g no se observó toxicidad en humanos (Block *et al.*, 1974; Ontario, 1994).

Con respecto al efecto anticoagulante, para algunos autores éste sería dudoso ya que estaría compensado por la actividad pro-vitamínica K de las antraquinonas (Oswald, 1993; 1994). Los estudios clínicos realizados únicamente con *lapachol* fueron discontinuados debido no solo al riesgo de sus efectos anticoagulantes, sino a los altos niveles plasmáticos (> 30 mg/ml) necesarios para lograr actividad terapéutica y que estarían lindantes a las dosis tóxicas (Block *et al.*, 1974; Lawrence Review, 1990; Preusch y Suttie, 1984).

Contraindicaciones

No administrar durante el embarazo por peligro de aborto y teratogenicidad. Dichos efectos fueron confirmados en ratas albinas en dosis mayores de 100 mg/Kg de extractos acuosos de corteza de *lapacho* (Alves, 1999; De Almeida *et al.*, 1988).

Interacciones medicamentosas

Los pacientes que se encuentran en tratamiento anticoagulante deberán abstenerse de la toma de extractos de corteza de *lapacho* sin previa consulta con un facultativo ya que las *naftoquinonas* podrían incrementar dicho efecto. En otro orden de cosas la combinación de compuestos sulfurados presentes en algunas plantas (por ejemplo *yerba mate*) promueven una base catalítica para la transformación de *lapachol* a b-*lapachona* (Alonso, 2004).

Status legal

En la Argentina, la nueva reglamentación sobre fitoterápicos no incluyó al *lapacho* dentro del listado de hierbas negativas para consumo humano obrantes en el Boletín Oficial del 30 de marzo de 2000 (ANMAT, 2000). La FDA norteamericana si bien acepta la venta de productos en base a tisanas de *lapacho*, no permite leyendas o rótulos que anuncien acerca de efectos terapéuticos de esta especie (Lawrence Review, 1990).

En 1985, las autoridades sanitarias de Canadá no autorizaron su empleo hasta tanto puedan comprobarse los beneficios terapéuticos. Un informe canadiense sobre el análisis de 12 productos comerciales que contenían extractos de *lapacho* reveló que sólo un producto contenía *lapachol*, aunque con una concentración bajísima que rondaba entre el 0,003-0,004%. En contraposición, dos productos brasileros testeados revelaron altas concentraciones de esta sustancia (Awang, 1988).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: 15-20 g de corteza interna en 500 ml de agua. Hervir durante 5-15 minutos. Tomar a lo largo del día, repartido en 2-3 tomas.

Polvo: 25 mg/k diarios, divididos en cuatro tomas después de las comidas.

Tintura: (1:5): 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto fluido: (1:1): 20-40 gotas, 1-3 veces al día.

Referencias

- Alonso J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alves D. Plantas medicinales tóxicas para la gestación y el amamantamiento. *Fitociencia*. 1999; 3: 12-13.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol*. 1993; 39: 119-128.
- ANMAT. Boletín Oficial Nº 29.369. 1ª Sección. Especialidades Medicinales. Disposición Nº 1788/2000. Jue 30 mar 2000.
- Arteche García A. *Fitoterapia: Vadémécum de Prescripción*. 3 ed. Barcelona: Masson, 1998.
- Austin F. *Schistosoma mansoni*: Chemoprophylaxis with Dietary Lapachol. *Am J Trop Med Hyg*. 1974; 23: 412.
- Awang D. *Tabebuia rosea*. *Canadian Pharm J*. 1988; 5: 323.
- Bachur N, Gordon S, Gee M, Kon H. NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinone anticancer agents to free radicals. *Proc Natur Academ Scienc*. 1979; 76: 954.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine Medicinal Plants. I. Folklore and Phytochemical Screening. *Lloydia* 1972; 35: 69-80.
- Block J, Serpick A, Miller W, Wiernicke P. Early clinical studies with lapachol (NSC: 11905). *Cancer Chemother Reports* 1974; 4: 27-28.
- Block J, Serpick A, Miller W, Wiernicke P. Anticoagulant effect of lapachol from *Tabebuia* spp. *Cancer Chemother Reports*. 1974; 24: 27.
- Bone K, Pengelly A. Monograph: Pau D'arco. Part 1 and 2. *MediHerb Prof Review*. May 1997.
- Boothman D. Inhibition of potentially lethal DNA damage repair in human tumor cells by b-*lapachone*, an activator of topoisomerase I. *Cancer Res*. 1989; 49: 605-612.
- Boveris A, Stoppani A, Docampo R, Cruz F. Superoxide anion production and trypanocidal action of naphthoquinones on *Trypanosoma cruzi*. *Comp Biochem Phys*. 1978; 327: 29.
- Bradford R, Allen H, Culbert M. *Oxidology: The Study of Reactive Oxygen Toxic Species and Their Metabolism in Health and Disease*. Los Altos (CA): R. Bradford Foundation, 1985.
- Braga de Oliveira A. Natural Products and Synthetic Related Compounds as Antimalarial - Trypanosomicidal and Antitumoral. 8º Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996.
- Brandão M et al. Naphtoquinones with antimalarial and antitrypanosomicidal activity. *Tetrahedron Letters*. 1993; 34: 2437.
- Budán F, Szabó I, Varjas T, Nowrasteh G, et al. Mixtures of Uncaria and Tabebuia extracts are potentially chemopreventive in CBA/Ca mice: a long-term experiment. *Phytother Res*. 2011; 25(4): 493-500.

- Burnett A, Thomson R. Naturally occurring quinones. Part X. *J Chem Soc.* 1967; 21: 2100.
- Byeon S, Chung J, Lee Y, Kim B, *et al.* In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of taheebo, a water extract from the inner bark of *Tabebuia avellanedae*. *J Ethnopharmacol* 2008; 119(1):145-52.
- Carrizo J, Gómez S, Aceñolaza P. Guía de árboles del Jardín Botánico Miguel Lillo. Serie Monográfica y Didáctica Nº 13. Instituto Miguel Lillo y Facultad de Ciencias Naturales. Universidad de Tucumán, 1991.
- Carter S. *Lapachol* (NSC 11905). Clinical Brochure. Nat Cancer Inst (Chemotherapy). Nov 1967; 13.
- Choi B, Cheong J, Choi Y. Beta-Lapachone-induced apoptosis is associated with activation of caspase-3 and inactivation of NF-kappaB in human colon cancer HCT-116 cells. *Anticancer Drugs.* 2003; 14(10):845-850.
- Choi Y, Kang H, Yoo M. Suppression of human prostate cancer cell growth by beta-lapachone via down-regulation of pRB phosphorylation and induction of Cdk inhibitor p21 (WAF1/CIP1). *J Biochem Mol Biol.* 2003; 36: 223-229.
- De Almeida E *et al.* Artículo. *Rev Portug Farm.* 1988; 38: 21.
- De Lima O. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. *Rev Inst Antibioticos (Recife, Brasil)*, 1962; 4: 102.
- Desmarchelier C., Witting-Schaus F (Ed.). Sesenta plantas medicinales de la Amazonía peruana. Lima (Perú): PRO-TERRA, 2000.
- Dubin M, Fernández Villamil S, Stoppani O. Citotoxicidad de la β-lapachona: una O-naftoquinona con posibles usos terapéuticos. *Medicina.* 2001; 61: 343-350.
- Duke J. Hierbas con potencial anti-SIDA. Dossier. *Medicina Holística.* 1995; 28: 39-43
- Estrella E. Plantas medicinales amazónicas: Realidad y perspectiva. Lima (Perú): Tratado de Cooperación Amazónica. Secretaría Pro-Tempore, 1995: 192-193.
- Fernandes Lima N, Feitosa dos Santos A, Porfirio Z, Goulart M, Santa Ana A. Toxicity of lapachol and isolapachol and their potassium salts against *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* cercariae, *Artemia salina* and *Tilapia nilotica*. *Acta Tropica.* 2004. (In Press)
- Ferreira de Santana C, Gonçalves de Lima O, D’albuquerque I, Lacerda A, Martins D. The antitumour and toxic properties of substances extracted from the wood of *Tabebuia avellanedae*. *Rev Inst Antib. Univ. Federal de Pernambuco. Recife.* 1968; 8: 89-94.
- Fetrow C, Avila J. Professional’s Handbook of Complementary and Alternative Medicine. 2 ed. Pennsylvania: Springhouse, 2001.
- Fournet A. Productos naturales antiparasitarios, especialmente contra la Leishmaniasis y la Enfermedad de Chagas. Institut Français de Recherches Scientifique pour Développement en Cooperation (ORSTOM), 1995.
- Freitas A, Budni J, Lobato K, Binfaré R, *et al.* Antidepressant-like action of the ethanolic extract from *Tabebuia avellanedae* in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(2): 335-43.
- Freitas A, Moretti M, Budni J, Balen G, Fernandes S, Veronezi P, Heller M, Micke G, Pizzolatti M, Rodrigues A. NMDA receptors and the L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway are implicated in the antidepressant-like action of the ethanolic extract from *Tabebuia avellanedae* in mice. *J Med Food.* 2013; 16(11):1030-8.
- Gentry A. A synopsis of Bignoniaceae Ethnobotany and Economic Botany. *Annals Missouri Botanical Garden.* 1992; 79: 53-64.
- Gershon Shanks L. Fungitoxicity of 1,4 naphthoquinones to *Candida albicans* and *Trychophyton mentagrophytes*. *Canadian J Microbiol.* 1975; 21: 1317-1321.
- Gilbert B, de Souza J, Fascio M. Schistosomiasis, protection against infection by terpenoids. *An Acad Brasil Cienc Rep. Suppl.* 1984; 2: 16-21.
- Girard M, Kindack D, Dawson B, Ethier J, *et al.* Naphthoquinone constituents of *Tabebuia* sp. *J Nat Prod.* 1988; 51: 1023- 1024.
- Guiraud P, Steiman R, Compos Takaki G, Murandi F, De Buchberg M. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and beta-lapachone. *Planta Med.* 1994; 60: 373-374.
- Gottlieb O, Mors W. Potential utilization of Brazilian wood extractives. *J Agric Food Chem.* 1980; 28: 196-215.
- Guiraud P. Antimicrobial activity of *Tabebuia* spp. *Planta Medica.* 1994; 60: 373.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hamburger M, Cordell G. Furanonaphthoquinones from *Tabebuia avellanedae*. Intern. Congress on Natural Products Research. American Society of Pharmacognosy. 29th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. Poster. Utah, 1988.
- Hartwell J. Plants Used Against Cancer. A Survey. Massachusetts: Quarterman, Lawrence, 1982.
- Herman D. The *lapacho*, a new treatment for *Candida albicans*. *The Environ Illness Ass Newsletter.* Feb-March 6-7 1983.
- Higa R, Aydos R, Silva I, Ramalho R, Souza A. Study of the antineoplastic action of *Tabebuia avellanedae* in carcino-

- genesis induced by azoxymethane in mice. *Acta Cir Bras* 2011; 26(2): 125-8.
- Höfling J, Aníbal P, Obando-Pereda G, Peixoto I, et al. Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* species. *Braz J Biol* 2010; 70(4): 1065-8.
 - Ikegawa T, Ikegawa N, Tsukada M. Furonaphthoquinone derivatives, antitumor agents containing them and their isolation from *Tabebuia avellaneda*. Patent-Japan Kokai Tokkyo koho, 1988; 63 196.576.
 - Inoue K. A naphthoquinones and a lignan from the wood of *Kigelia pinnata*. *Phytochemistry*. 1981; 20: 2271-2276.
 - International Patent 9406786-A1. Taheebo Japan Co. Ltd. March 1994.
 - Jones K. *Pau d'Arco: Inmune Power from the Rainforest*. New York: Healing Arts Press, 1994.
 - Kelner M. *Plantas mágicas en la Medicina*. Buenos Aires: Albatros, 1979.
 - Keppler D. *Adverse Enzyme Regulation*. 1985; 23: 61.
 - Kim M, Jeon J, Lee H. Larvicultural activity of the active constituent isolated from *Tabebuia avellaneda* bark and structurally related derivatives against three mosquito species. *J Agric Food Chem*. 2013; 61(45):10741-5.
 - Kung H, Yang M, Chang C, Chau Y, Lu K. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of beta-lapachone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(4): C931-43
 - Lawrence Review of Natural Products. Taheebo. July 1990.
 - Lee M, Choi H, Hahn D, Her E, Yang H, Yoo M, Kim K. Analgesic and anti-inflammatory effects in animal models of an ethanolic extract of Taheebo, the inner bark of *Tabebuia avellaneda*. *Mol Med Rep*. 2012; 6(4):791-6.
 - Li C, Zhang L, Dezube B, Crumpacker C, Pardee A. Three inhibitors of type 1 Human Immunodeficiency Virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc Natl Acad Sci*. 1993; 90: 1839-1842.
 - Machado T, Pinto A, Pinto M, Leal I, Silva M. In vitro activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 21: 279-284.
 - Mafra M, Boller S, dos Reis R, Pochapski M, et al. Avaliação da atividade antinociceptiva do extrato bruto hidroalcoólico de *Tabebuia avellaneda*. FeSBE 2003 - XVIII Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil, 2003.
 - Martínez-Crovetto R. Fertility-regulating plants used in popular medicine in northeastern Argentina. *Parodiiana*. 1981; 1: 97-117.
 - Mc Guffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A (Ed.). *Botanical Safety Handbook*. Boca Raton: CRC Press, 1997.
 - Merritt P, Snyder L. *Pharmacology of b-lapachone and lapachol*. Cyberbotanica. Univ. de Texas. May 30 1997.
 - Miranda F, Vila J, Alves I, Cavalcanti S, Antonioli A. Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of *Tabebuia avellaneda* inner bark aqueous extract. *BMC Pharmacol*. 2001; 1 (1): 6.
 - Moon D, Kang C, Kim M, Jeon Y, et al. Beta-lapachone (LAPA) decreases cell viability and telomerase activity in leukemia cells: suppression of telomerase activity by LAPA. *J Med Food* 2010; 13(3):481-8.
 - Moretton J. *Ensayo de genotoxicidad y mutagenicidad sobre *Salmonella typhimurium* con un extracto líquido de Lapacho dorado Krillá*. Cátedra de Higiene y Sanidad. Fac. Farmacia y Bioquímica (UBA). Oct 1999.
 - Morrison R et al. Oral toxicology studies with lapachol. *Toxicol Appl Pharm*. 1970; 17: 1-11.
 - Muller K, Sellmer A, Wiegrebé W. Potential antipsoriatic agents: *lapacho* compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *J Nat Prod*. 1999; 62: 1134-1136.
 - Oga S, Sekino T. Toxicity and antiinflammatory activity of *Tabebuia avellaneda* extracts. *Rev Fac Farm y Bioq. Universidad de São Paulo*. 1969; (7): 47-53.
 - Ontario Breast Cancer Information: Guide to Unconventional Cancer Therapies. 1994; 85-87.
 - Ortiz Morales M. Pruebas antimicóticas y toxicidad general en 100 especies vegetales de la etnia chacobo. Univ. Mayor de San Andrés. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, 1995.
 - Oswald E. Lapacho. *British J Phytother*. 1993; 1994; Vol. 3 (3): 112-117.
 - Park B, Kim J, Lee S, Kim K, et al. Selective growth-inhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark on human intestinal bacteria. *J Agric Food Chem*. 2005; 53: 1152-1157.
 - Park B, Lee H, Lee S, Piao X, et al. Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC (Taheebo) against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol*. 2006; 105: 255-62.
 - Pedersen M. *Nutritional Herbology*. Utah: Wendell W. Whitman Co, 1994.
 - Pereira I, Burci L, Da Silva L, Baggio C, Heller M, Micke G, Pizzolatti M, Marques M, Werner M. Antiulcer effect of bark extract of *Tabebuia avellaneda*: activation of cell proliferation in gastric mucosa during the healing process. *Phytother Res*. 2013; 27(7):1067-73.
 - Pinto A, Pinto C, Pinto M, Rita R, et al. Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *Tabebuia* spp. *Arzneimittelforschung*. 1997; 47: 74-79.
 - Ponessa G, Parrado M, Guantay M. *Caracteres morfoanatómicos de Tabebuia impetiginosa* (Mart. Ex DC) Standl. San Miguel de Tucumán (Argentina): Fundación Miguel Lillo, 2000.

- Portillo A, Vila R, Freixa B, Adzet T, Cañigueral S. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *J Ethnopharmacol.* 2001; 76: 93-98.
- Preusch P, Suttie J. Lapachol inhibition of vitamin K epoxide reductase and vitamin K quinone reductase. *Archives Biochem Biophys.* 1984; 234: 405.
- Rao K *et al.* Recognition and Evaluation of lapachol as an Antitumor agent. *Cancer Res.* 1968; 28: 1952-1954.
- Santana C *et al.* Observações sobre as propriedades anti-tumorais e toxicológicas do extrato livre de alguns componentes do cerne de Pau d' Arco. *Rev Inst Antibióticos.* S.1. 1968; 8: 90-94.
- Santana C *et al.* Primeiras observações com emprego do lapachol em pacientes humanos portadores de neoplasias malignas. *Rev Inst Antibióticos.* 1980; 1981; 20: 61.
- Sareen V. Oestrogenic and antioestrogenic effects of lapachol in mice. *Phytotherapy Res.* 1995; 9: 139.
- Sepúlveda Boza, Cassels B. Plant metabolites active against Trypanosoma cruzi. *Planta Med.* 1995; 62: 98.
- Sester E, Santos E, Santana D. Development of topical formulation and percutaneous diffusion studies in vitro of lapachol. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Nov 1997. Abstract 0-027.
- Sharapin N, Mendes P, Mors W. Triagem anticancerígena preliminar de plantas brasileiras. Parte II. *Rev Bras Farm.* Rio de Janeiro, Brasil. 1978; 77-90.
- Shoyab M, Todaro G. Vitamin K3 (menadione) and related quinones, like tumor-promoting phorbol esters, alter the affinity of epidermal growth factor for its membrane receptors. *J Biol Chem.* 1980; 255: 8735.
- Smith S, Douglas K. IRCS Med Sci. 1986; 14: 541
- Son D, Lim Y, Park Y, Chang S, *et al.* Inhibitory effects of *Tabebuia impetiginosa* inner bark extract on platelet aggregation and vascular smooth muscle cell proliferation through suppressions of arachidonic acid liberation and ERK1/2 MAPK activation. *J Ethnopharmacol.* 2006; 108: 148-51.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular argentina. Buenos Aires: Albatros, 1978.
- Souza Brito A, Souza Brito A. Medicinal Plants Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings. En: Balick M, Elisabetsky E, Laird S (Eds.). Medicinal Resources of the Tropical Forest. Biodiversity and its Importance to Human Health. New York: Columbia University Press, 1996.
- Suffness M, Douros J. Current status of the NCI plant and animal product program. *J Nat Prod.* 1982; 45: 1-14.
- Suo M, Ohta T, Takano F, Jin S. Bioactive phenylpropanoid glycosides from *Tabebuia avellaneda*. *Molecules.* 2013; 18(7):7336-45.
- Tan G, Pezzutto J, Kinghorn A, Hughes S. Evaluation of natural products as inhibitors of HIV-I. Reverse transcriptase. *J Nat Prod.* 1991; 54: 143-154.
- Twardowschy A, Freitas C, Baggio C, Mayer B, *et al.* Antiulcerogenic activity of bark extract of *Tabebuia avellanedae*, Lorentz ex Griseb. *J Ethnopharmacol* 2008; 118(3): 455-9.
- Tyler V. Páu d'Arco (Taheebo) Herbal Tea. Newsletter. The California Council Against Health Fraud, 1983; 6: 3.
- Tyler V. The New Honest Herbal. Philadelphia (PA): Stickley G Co (Ed.). 1987.
- Ueda S, Tokuda H. Inhibitory effect of *Tabebuia avellanedae* constituents on tumor promotion. *Planta Med.* 1990; 56: 669.
- Villegas J, Amato S, Castro I, Castro O, Jacobson U. 4-aryltetralin lignan and furanonaphthoquinones from *Tabebuia palmeri* R. *Fitoterapia.* 1995; 66: 281-282.
- Wagner H. 74. Structure determination of new isomeric naphthol (2,3-b)furan-4,9-diones from *Tabebuia avellanedae* by selective-IEPT technique. *Helvetica Chimica Acta (separata).* 1989; 72: 659-667.
- Wagner H. In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico and femtogram quantities of cytostatic agents. *Arzneimittel-Forschung.* 1988; 38: 273-276.
- Wagner H, Kreher B, Jurcic K. Immunological investigations of napthaquinone containing plant extracts isolated quinones and other cytostatic compounds in cellular immuno systems. *Planta Med.* 1986; 6: 550.
- Warashina T, Nagatani Y, Noro T. Further constituents from the bark of *Tabebuia impetiginosa*. *Phytochemistry* 2005; 66:589-597.
- Wasicky R. Fitoquímica de *Tabebuia sp.* I. Analise de alguns principios. *Rev Fac Farm e Bioq Univ San Pablo.* 1967; 5: 383-395.
- Willard T. *Tabebuia avellanedae*. Textbook of Natural Medicine. St. Louis, Missouri.: Pizzorno J & Murray M, 1987.
- Woo H, Choi Y. Growth inhibition of A549 human lung carcinoma cells by beta-lapachone through induction of apoptosis and inhibition of telomerase activity. *Int J Oncol* 2005; 26: 1017-1023.
- Xu J, Wagoner G, Douglas J, Drew P. β-Lapachone ameliorization of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2013; 254(1-2):46-54.

Lecherón

Nombre Científico: *Sebastiania brasiliensis* Spreng.

Familia: Euphorbiaceae.

Sinonimia: *Actinostemon brasiliensis* (Spreng.) Pax.; *Stillingia brasiliensis* (Spreng.) Mull. Arg.

Nombres populares:

Español: *lecherón, blanquillo, árbol de leche, palo de leche, leche leche, mata ura.*

Portugués: *branquinho, pau de leite.*

Guarani: *īvīrá cambi, curupica ī morotí.*



Resumen

El lecherón (*Sebastiania brasiliensis* – Euforbiáceas) es un árbol típico de la región norte y litoral del país, siendo empleado popularmente su látex para eliminar verrugas. Recientes investigaciones dan cuenta de una importante actividad antiherpética y antifúngica en sus extractos, lo cual permitiría vislumbrar una posible aplicabilidad futura en estas áreas terapéuticas. Se aguardan ensayos clínicos y de toxicidad para la validación de su látex como agente antiverrucoso.

Summary

Lecherón (*Sebastiania brasiliensis* – Euphorbiaceae) is a common tree that grows in the Northern and Eastern parts of Argentina. The latex is used externally in the treatment of warts. The extracts have shown interesting antiherpetic and antimycotic actions, although further clinical and toxicological studies will be needed in order to validate the medicinal claims of this species.

Descripción botánica

Árbol de 8-15 metros de altura, semiperennifolio, monoico, ramoso, glabro, con látex blanco adherente en todo el árbol; copa en forma de parasol, con follaje esparcido. Corteza de color entre castaño muy claro a verduza, exfoliable en placas irregulares. Hojas alternas, elípticas, cortamente pecioladas, de 2-10 cm de longitud por 1,5-5 cm de ancho, finamente aserradas. Estípulas pequeñas, subuladas. Flores actinomorfas o levemente zigomorfas, apétalas, verdosas o amarillentas, de 2-7 cm de largo, dispuestas en densas espigas ubicadas en el extremo de las ramas. Brácteas de las inflorescencias muy cortas, con dos glándulas en su base, gruesas, elípticas y chatas. Fruto capsular subgloboso, tricoco, lóculos marcados, de 1 cm de diámetro, con semillas subesféricas en su interior. Florece de octubre a enero y fructifica de enero a mayo (Cabrera, 1965; Lahitte et al., 1999).

una especie sudamericana distribuida en regiones subtropicales de Uruguay (en casi todo el país), Argentina (noroeste, territorio de las yungas, selvas paranaense y formoseña, Buenos Aires, selva marginal de Punta Lara), y sur de Brasil (Mata Atlántica). En su hábitat es un elemento regular del llamado “monte blanco” (Lahitte et al., 1999). Se multiplica por semillas, siendo de crecimiento lento.

Parte utilizada

Popularmente se emplea el látex y en segunda instancia la corteza.

Adulterantes

Pueden ocurrir confusiones con *S. commersoniana* (Baill.) L.B. Sm. et B.J.Downs, un árbol también conocido como *lecherón*, que crece en la misma área de *S. brasiliensis*. Se diferencia por su menor porte (5-10 mts. de alto), por poseer ramas terminales espinosas y cápsulas globosas lisas, con dehesencia elástica (Lahitte et al., 1999). No obstante, tendría una gran similitud fitoquímica con *S. brasiliensis*, motivo por el cual suelen estudiarse juntos.

Distribución geográfica - Ecología

El género *Sebastiania* posee unas 100 especies que se distribuyen en las zonas cálidas de América, África y Australia (Hurrell et al., 2004). *S. brasiliensis* es

Historia

El nombre genérico *Sebastiania* es en honor al botánico italiano Francesco Antonio Sebastiani (1782-1821), editor de la "Flora de Roma". El nombre popular *blanquillo* alude al color claro de su madera, mientras que *lecherón*, *árbol de leche* y *sucedáneos*, se refieren al color blanco del látex. El nombre guaraní indica lo mismo: *ivirá* = árbol, madera y *cambí* = leche. Sobre este árbol refiere Sánchez Labrador en su obra "La Medicina en el Paraguay Natural" escrita entre los años 1771 y 1776: "...los españoles dan a este árbol el nombre de *higuerón*, porque de su tronco y hojas, al cortarlas, fluye un abundante humor blanco como la leche y parecido al que corre de las higueras, espeso y pegajoso. Si de esta leche se toman algunas gotas, purgan bien la cólera y la flema, pero es medicamento muy violento. La gente culta no usa este medicina, principalmente abundando en estos países otros purgantes benignos y suaves como el ruibarbo, el mechoacan, la xalapa, la purga criolla, etc."

Usos etnomedicinales

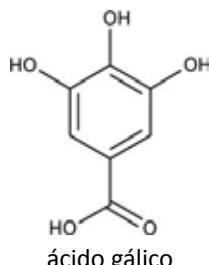
El látex se emplea externamente para eliminar verrugas y aplicado en las encías para aliviar el dolor dentario. La decocción de la corteza se emplea externamente como antiséptico. En la provincia de Misiones, Argentina, emplean el látex por vía externa para el tratamiento de "huras" = larvas de *Dermatobia hominis* (Amat y Yajía, 1998).

Otros usos

La madera es empleada para hacer carbón.

Composición química

Se menciona la presencia de *antraquinonas*, *enzimas proteolíticas* (Fernández y Argüelles y Andrés, 1997), *queracetina*, *metilgalato*, *ácido protocatélico*, *kaempferol*, *quercitrina*, *isoramnetina* y *ácido gálico* (Grandi et al., 2001; Penna et al, 2001). Del extracto de acetato de etilo de *S. commersoniana* se aislaron *queracetina*, *isoqueracetina*, *ácido gálico* y *2-galoil derivados* (Hnatyszyn et al., 2004). Se ha reportado la presencia de lectinas en los frutos (Plá et al., 2002). Las semillas contienen almidón, azúcares libres, enzimas proteolíticas, aceite fijo con predominio de *ácido linoleico* 65% Mandrile, 2006).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

A pesar que el látex es quizás la parte más empleada desde el punto de vista medicinal, la mayoría de los estudios se han centrado en extractos de planta total o corteza, con el objeto de demostrar actividad antimicrobiana en todos los casos. Los estudios realizados dan cuenta tanto de *S. brasiliensis* como de *S. commersoniana*, esta última una especie muy emparentada y conocida también con el nombre común de *lecherón*.

Acción antiviral: En un estudio biológico realizado por Kott et al. (1996), se llevó a cabo un screening de 5 plantas mesopotámicas en el cual se demostró que los extractos acuosos de *S. brasiliensis*, *S. klotzschiana*, *Lithraea molleoides* y *Polygonum punctatum*, presentan una importante actividad antiviral (no virucida) frente al herpes simplex virus tipo I (HSV-1), con dosis efectivas 50 (DE_{50}) entre 3,8 y 55 mg/ml. En cambio, ningún extracto demostró actividad frente al adenovirus serotipo 7 (ADV-7). Estos valores de actividad antiherpética son bastante más bajos que los de sus actividades citotóxicas (entre 100-400 mg/ml) lo cual es indicativo de una importante toxicidad selectiva que merece ser estudiada con mayor detalle en el futuro.

Actividad antibacteriana: El extracto hidroalcohólico (50%) de *S. brasiliensis* demostró propiedades antimicrobianas *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Entre los compuestos responsables de dicha actividad figuran el *ácido protocatélico* (CIM = 128 µg/ml) y la *galicina* o *metilgalato* (CIM = 128 µg/ml) (Penna et al., 2001). Por su parte, el extracto acuoso de *S. commersoniana*, demostró actividad *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* y *Mucor spp.* Entre los compuestos aislados se identificó como el más activo al *metilgalato*, un compuesto fenólico con una CIM = 128 µg/ml (Grandi et al., 2001).

Otras acciones de interés: Se detectó actividad hemaglutinante en extractos del fruto de *S. brasiliensis*, probablemente ligado a la presencia de *lectinas* (Plá et al, 2002). A nivel fúngico, los extractos diclorometánico, éter-etílico y acetato-etílico de *S. commersoniana* demostraron actividad *in vitro* frente a hongos dermatofíticos (Hnatyszyn et al, 2004).

Toxicología - Toxicidad

Se tendrá en cuenta la eventual causticidad del látex por vía externa, y el efecto purgante drástico del mismo por vía interna.

Contraindicaciones

No se conocen. En vista de la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no tomar extractos de la misma en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 2-5 g/día.

Extracto fluido: 20 ml diarios.

El látex puede aplicarse tópicamente en pequeña cantidad sobre verrugas, hasta dos veces al día durante no más de 3-4 días.

Referencias

- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la Fitoterapia de la Provincia de Misiones (Argentina). Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Oxalidáceas a umbelíferas. Tomo IV. Buenos Aires: Colección INTA, 1965.
- Fernández G, Argüelles, Andrés T. Estudios fitoquímicos de algunas especies utilizadas en medicina popular en la provincia de Misiones. WOCMAP II. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-123.
- Grandi B, Vivot E, Dios Muñoz J, Martino V, Ferraro G. Compuestos fenólicos aislados de *Sebastiania commersoniana*. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 nov 2001. Abstract P-57.
- Hnatyszyn O, Sortino M, Grandi B, Zacchino S, et al. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antifúngica del extracto etanólico de *Sebastiania commersoniana*. VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-99.
- Hurrell J, Bazzano D, Delucchi G. Biota rioplatense IX. Arbustos II. Nativos y exóticos. Buenos Aires: LOLA, 2004.
- Kott V, Barbini L, Cruañes M, Muñoz J de, et al. Screening antiherpético en plantas medicinales de la Mesopotamia Argentina. X Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Panel 21. La Plata, Argentina. 21-23 nov 1996.
- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.
- Mandrile E. Plantas medicinales que se dispensan en Argentina. Tomo II. La Plata: Colegio de Farmacéuticos de la Prov. de Buenos Aires. 2006; 109.
- Penna C, Marino S, Vivot E, Cruañes M, et al. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. J Ethnopharmacol. 2001; 77: 37-40.
- Plá A, Alonso E, Batista Viera F, Fraguas F. Screening for carbohydrate-binding proteins in extracts of uruguayan plants. Brazil J Med Biol Res. 2002; 36: 851-860.
- Sánchez Labrador J. *La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)"*. Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.

Maitén

Nombre Científico: *Maytenus boaria* Mol.

Familia: Celastraceae.

Sinonimia: *Maytenus chilensis* De Candolle.; *Boaria molinae* De Candolle; *Celastrus maytenus* Willd.

Nombres populares:

Español: *maitén*

Portugués: *boaria*.

Mapuche: *maghtun, huayo*.



Resumen

A pesar de ser una especie muy empleada popularmente en Sudamérica, hasta el presente los estudios farmacológicos realizados en *Maytenus boaria* (Celastraceae) son escasos. La supuesta actividad antipirética atribuida por la medicina popular en Argentina, Brasil y Chile sólo se encuentra respaldada por un único estudio. De mayor interés resultan las investigaciones realizadas en el campo de la oncología experimental tanto de los extractos como de algunos de los componentes químicos, entre ellos el dulcitol y la maitensina.

Summary

Although *Maytenus boaria* (Celastraceae) is an important medicinal plant in certain areas of South America, very little pharmacological information is available for this species. The antipyretic activity claimed in Argentina, Brazil and Chile has only been backed up by one study. Research in the field of experimental oncology, however, has been more intense not only in the extracts, but also in some of the chemical constituents such as dulcitol and maytansine.

Descripción botánica

Árbol monoico o polígamodoico, perenne, de 8-20 metros de altura, caracterizado por presentar una copa redondeada y frondosa; tronco de 1 metro de diámetro con una corteza relativamente lisa y grisácea. Ramas delgadas, alargadas, colgantes y glabras. Hojas simples, alternas, oval-lanceoladas, cuya lámina mide 2-6 cm de longitud por 0,5-2 cm de ancho, borde aserrado y cortamente pecioladas; flores axilares, pequeñas, amarillentas, solitarias o reunidas en fascículos plurifloros. Las masculinas en fascículos de hasta 8 flores, las femeninas en fascículos de hasta 3 flores, con sépalos y pétalos similares a las masculinas. Fruto capsular de color pardo, que al abrirse muestra dos semillas elipsoidales de 4,8-5 mm de largo, rodeadas de un arilo rojizo. La floración ocurre durante agosto y setiembre, y fructifica a comienzos del verano (Gupta, 1995; Hoffmann et al., 1992; Rapoport et al., 1999).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende unas 250 especies americanas, de las cuales 11 crecen en Argentina y 4 en Chile. *M. boaria* crece en lugares relativamente secos (laderas de cerros, proximidades de esteros y cercanías de ríos), viéndosele frecuentemente acompañado de matorrales y bosques de cipreses y lengas (*Nothofagus pumilio*) (Rapoport et al., 1999). La planta sería nativa de Perú, Bolivia, Brasil, Chile y Argentina (Ragonese y Milano, 1984). En Argentina se ubica desde la región de Cuyo hasta el norte de Chubut, y esporádicamente también en la provincia de Santa Cruz. Fuera de la Patagonia argentina, aparece en el distrito chaqueño-serrano, desde la provincia de Córdoba hacia el noroeste (Tell et al., 1997). En Chile abunda en las provincias de Huasco (Región III) y Chiloé (Región X), en la región cordillerana de estas, como así también en el valle central. En la zona central por lo general crece asociado al *quillay, espino, litre* y *bollén* (Gupta, 1995). En Brasil, Mors et al. (2000) indica su presencia en Río de Janeiro y Río Grande do Sul.

Agrotecnología del cultivo

La especie se propaga por semillas, vástagos y estacas. Hasta el momento no existen cultivos en Chile ni Argentina. Se determinó que la planta resiste temperaturas de hasta -10°C. La semilla es de vida corta, con baja capacidad de almacenamiento. Debe sembrarse preferentemente en otoño o previamente estratificada. Un estudio efectuado en Chile sobre la germinación de la semilla y su posible producción en vivero, determinó que la germinación de semillas almacenadas obtiene el mejor resultado en condiciones de frío-humedad por 45 días, siendo la capacidad germinativa del 56%. Los más altos porcentajes de germinación se obtienen mediante siembra en almácigos. A mayor período de estratificación fría (30-90 días), resulta más alto el porcentaje y velocidad de germinación. La temperatura óptima de germinación se estima entre 10 y 15 °C. A temperatura mayor (20 °C) se favorece el ataque de hongos, que puede matar al 80% de las semillas, en tanto la letalidad máxima (100%) se obtiene a 30 °C (Cabello y Camelio, 2003).

Parte utilizada

Hojas y tallos.

Historia

El nombre *Mayten* es un término mapuche asignado a esta especie, en tanto *boaria* deriva de su uso como forraje para los animales (Rapoport et al., 1999). La especie fue muy empleada por los Mapuches, quienes la utilizaban como purgante, contraveneno, para calmar el dolor de muelas y torceduras del pie (Hoffmann et al., 1992). Los Tehuelches y Pampas también emplearon las hojas (en decoción) como febrífero y purgante (Martínez Crovetto, 1982).

En 1674 Diego de Rosales, en su "Historia General del Reino de Chile", hace referencia a esta especie del siguiente modo: "... sus cualidades se han experimentado en muchas partes de este Reino, siendo las mismas similares al del sen traído de Europa.... Un famoso médico francés que vino de Europa, luego que vio el maitén dijo que su hoja era la misma que la del sen y de la misma calidad, y faltando sen en el ejército Real, secaron sus hojas a la sombra, y echadas en infusión las daban de beber, haciendo los mismos efectos que el sen de España ". En 1870 comienza a ser cultivada en Mendoza (Roig, 2001). Murillo (1889) documenta su empleo como febrífero.

Usos etnomedicinales

La infusión de las hojas por vía interna tiene uso en Chile como antifebril, mientras que en aplicación

externa sería útil para tratar erupciones de piel. En Chiloé se hacen vahos con la planta para tratar resfriados, mientras que la hoja en infusión está indicada como fortalecedor hepático (Hoffmann et al., 1992). En la comunidad Mapuche neuquina emplean la infusión de las hojas como antifebril (Conticello et al., 1997). En Brasil, la decocción de las hojas es considerada antimálica y febrífera. En forma externa, para el lavado de heridas y úlceras (Mors et al., 2000).

Otros usos

Dada la perennidad de sus hojas, la especie puede utilizarse como forraje optativo en época invernal (Tell et al., 1997). Se utiliza además como ornamental, dada la excelente adaptabilidad al medio, y para proteger cursos de agua. De las semillas se obtiene un aceite de características similares al del *lino*, útil para la elaboración de barnices, pinturas y como tinta (tiñe el papel de amarillo). La madera es muy apreciada en carpintería. Dada su gran dureza, se recomienda para fabricar mangos de herramientas, estribos y artesanías torneadas. En Argentina tiene uso en mueblería, fabricación de zócalos, juguetes y tacos de calzado (Cabello y Camelio, 2003; Morán, 2003). Las hojas tiernas se ingieren como ensalada, luego de macerarlas en sal. Los brotes tiernos (aparecen en primavera) son muy sabrosos cuando se los frie con unos dientes de ajo (Rapoport et al., 1999).

Constitución química

Hojas y tallos: *daucosterina, dulcitol, luponona, ácido oleánico, β-amirina, β-sitosterol, α-espinasterol, hetricontanol y n-nonacosano* (Montes y Wilkomirsky, 1985; Pacheco et al., 1977). Otros componentes aislados incluyen *terpenos, resina, goma, pristimerina, tingenona y 22-hidroxitingenona* (De Luca et al., 1978; Mandich et al., 1984).

Raíz: *flavonoides, esteroides, azúcares y taninos* (Montes y Wilkomirsky, 1985).

Semillas: aceite (40%), *sesquiterpenos, poliésteres del núcleo β-agarofurano (eumaiteína, eumaitenol, acetato de eumaitenol), 24-epi-castasterona y fitosteroles* (Alarcón et al., 1995; Becerra et al., 1987; Frenke et al., 1999).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron ensayos clínicos con esta especie, existiendo únicamente estudios en modelos animales y cultivos celulares. La actividad laxante o purgante, sostenida desde hace muchos años por la medicina popular, aún no ha podido ser explicada en virtud de la ausencia de compuestos antraquinónicos en la planta entera.

Oncología experimental: El compuesto *dulcitol* posee actividad inhibitoria sobre cultivos de leucemia linfocítica P-388, en tanto el *β-sitosterol* demostró propiedades citotóxicas frente a células epidermoides de nasofaringe humano (Bhakuni *et al.*, 1973). Estudios preliminares efectuados en especies del género *Maytenus* habían arrojado resultados promisorios respecto a citotoxicidad en diferentes líneas celulares de carcinoma humanos, debido a la presencia de *maitansina* en algunas de ellas. Al respecto, en Brasil se ensayaron varias especies de *Maytenus*, entre las que se incluyó *M. boaria*. En modelos de glioma humano U-373, todos los extractos elaborados a partir de hojas y ramas demostraron efectos citotóxicos ($IC_{50} = 5\text{--}10 \mu\text{g/ml}$). El mecanismo de acción estaría relacionado con la inhibición de la *tubulina*, lo cual a su vez se vincula a la probable presencia de *maitansinoides* (Kokoshka *et al.*, 1996).

Acción antiinflamatoria: Los extractos de las partes aéreas de *M. boaria* demostraron actividad antipirética y antiinflamatoria, en este último caso medida a través del test de *carragenina* en ratas (Bakhhouse *et al.*, 1995).

Toxicología - Efectos adversos

No se reportaron hasta la fecha.

Contraindicaciones

No existe información al respecto. En vista de la falta de datos sobre inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de *M. boaria* en dichas circunstancias.

Status legal

La planta se encuentra dentro de las especies reconocidas para uso humano en Chile, por el Ministerio de Salud (2008).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Una cucharada de hojas secas por taza. Tomar hasta 4 tazas al día.

Uso Externo: Decocción a partir de 2 cucharadas de hojas en medio litro de agua. Se hierve durante 10 minutos. Se aplica en forma de lavativa sobre lesiones de piel (Hoffmann *et al.*, 1992)

Referencias

- Alarcón J, Becerra J, Silva M, Morgenstern T, Jakupovic J. Beta-agarofurans from seeds of *Maytenus boaria*. Phytochemistry. 1995; 40: 1457-1460.
- Backhouse N, Delporte C, Negrete R, Muñoz O, Ruiz R. Antiinflammatory and antipyretic activities of *Maytenus boaria* Mol. Int J Pharmacog 1994; 32: 239.
- Bhakuni D, Mayer M, Poyer K, Poyer J, *et al.* Anticancer agents from Chilean plants. *Maytenus boaria*. Rev Latinoamer Quim. 1973; 4: 166-170.*
- Becerra J, Gaete L, Silva M, Bohlmann F, Jakupovic J. Sesquiterpenes from seeds of *Maytenus boaria*. Phytochemistry. 1987; 26: 3073-3074.
- Cabello A, Camelio M. Germinación de semillas de Maitén y producción de plantas en vivero. Proyecto Propagación de Plantas Leñosas Forestales y Ornamentales. Dpto. Silvicultura. Fac. Cs. Agrarias y Forestales. Universidad de Chile, 2003.
- Conticello L, Gandullo R, Bustamante A, Tartaglia C. El uso de plantas medicinales por la comunidad mapuche de San Martín de los Andes, Provincia de Neuquén. Parodiana. 1997; 10: 165-180.
- De Luca C, Delle Monache F, Marini Bettolo G. Triterpenoid quinones of *Maytenus obtusifolia* and *Maytenus boaria*. Rev Latinoamer Quim. 1978; 9: 208-209.
- Frenke K, Kunt C, Schmidt J, Muñoz O. 24-epi-castasterone and phytosterols from seeds of *Maytenus boaria* (Celastraceae). Rev Latinoamer Quim. 1999; 27: 111-115.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. *Plantas Medicinales de Uso Común en Chile*. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Kokoshka J, Ireland C, Barrows L. Cell-based screen for identification of inhibitors of tubulin polymerization. J Nat Prod 1996; 59: 1179-1182.
- Mandich L, Bittner M, Silva M, Barro C. Phytochemical screening of medicinal plants. Studies of flavonoids. Rev Latinoamer Quim. 1984; 15: 80-82.
- Martínez Crovetto R. Breve panorama de las plantas utilizadas por los indios de Patagonia y Tierra del Fuego. Supl. Antropológico 1980; 12: 61-97.

- Ministerio de Salud de Chile. Complemento de la Resolución N° 522/07 que aprueba listado de medicamentos herbarios tradicionales. N° 190 exenta. Publicado en Boletín Oficial 15 abril 2008.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina tradicional chilena. Concepción (Chile): Universidad de Concepción, 1985.
- Morán J. Secretario del Observatorio de Teide. Reseña de la Expedición Sheilos. 2003.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Murillo A. Plantes Médicinales du Chili. Paris: Lagny, 1889.
- Pacheco P, Chiang M, Marticorena C, Silva M. *Química de las Plantas Chilenas Usadas en Medicina Popular*. Concepción (Chile): Universidad de Concepción. Instituto Central de Biología, Departamento de Botánica, 1977.
- Ragonese A, Milano V. *Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería*. Tomo II. Vegetales y sustancias tóxicas de la República Argentina. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Rapoport E, Ladio A, Sanz E. Plantas nativas comestibles de la Patagonia Andina. 1 ed. Bariloche (Argentina): Imaginaria, 1999.
- Roig A. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo, EDIUNC, 2001.
- Tell G, Izaguirre I, Quintana R. Flora y Fauna patagónicas. Buenos Aires (Argentina): Caleuche, 1997.

Maqui

Nombre Científico: *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz.

Familia: Elaeocarpaceae.

Sinonimia: *A. glandulosa* Ruiz et Pavón, *A. glabra* Miers, *A. macqui* L'Her.

Nombres populares:

Español: *maqui*, *maquei*, *queldrón*, *queldón*, *clon*, *coclón*, *koelon* (Argentina, Chile), *maki* (Mapuche).

Inglés: *Chilean blackberry*.



Resumen

Los frutos del maqui (*Aristoleia chilensis* - Elaeocarpáceas) han demostrado interesantes actividades analgésicas, antiinflamatorias y antioxidantes en diversos modelos experimentales. Su elevado contenido en antocianinas y derivados poliglicosilados polares han hecho de ellos una importante fuente de antioxidantes presentes en alimentos y nutracéuticos, especialmente en los Estados Unidos

Summary:

Maqui (*Aristotelia chilensis* - Elaeocarpáceas) berries have shown interesting analgesic, anti-inflammatory and antioxidant activity in several experimental models. Their high content of anthocyanins and polar polyglycosylated derivatives has made them an interesting source of antioxidants that are presently used in the food and nutraceutical industries, especially in the USA.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto dioico, perennifolio de tronco dividido, que alcanza hasta 4 a 5 metros de altura. Contiene tallos rojizos, con ramas delgadas y flexibles. La corteza es lisa, blanda, siendo fácilmente desprendible. Las hojas son pecioladas, ovado-lanceoladas, perennes, midiendo entre 4 a 9 cm, con bordes dentados y dispuestas en cruz con respecto al resto de las hojas del tallo. Las flores son pequeñas, blanquecinas, de cinco pétalos, con numerosos estambres, estériles en el caso de pies femeninos, y están siempre reunidas en inflorescencias axilares. Pueden ser hermafroditas o unisexuales (uno de los sexos atrofiado). Sus frutos son bayas pequeñas de 5 mm, de color negro brillante o azuladas, que contienen de 2 a 4 semillas. Florece de noviembre a diciembre y fructifica en verano (Correa & Bernal, 1992; Gupta, 1996).

Hábitat - Distribución geográfica

Las Eleocarpáceas conforman una familia botánica compuesta de 10 géneros y alrededor de 400 especies,

distribuidas en las regiones tropicales y templadas del mundo (salvo el continente africano). El maqui es común hallarle en los parques nacionales Lanín, Nahuel Huapi y Los Alerces (Argentina) así como en los bosques andinos chilenos entre los paralelos 31° y 42°: entre Illapel y Chiloé, tanto en el Valle Central como en ambas cordilleras e Isla Juan Fernández (Hoffmann *et al.*, 1992). Crece en terrenos alterados, en general con buena exposición a la luz, siendo una especie importante en el control de la erosión. Se desarrolla como especie secundaria, preferentemente en suelos húmedos, quebradas, faldas de los cerros o márgenes de bosques (Gupta, 1996). Suele ser de las primeras especies que invaden terrenos quemados o abandonados. Los bosques de maqui son denominados "macales", siendo de crecimiento muy rápido en condiciones de humedad apropiadas (Hoffmann *et al.*, 1992).

Historia

En época de la conquista, Alonso de Ovalle (1946) relataba "sus hojas sirven en extremo contra quemaduras y otros accidentes que nacen del calor".

Murillo, en 1889, mencionaba el poder antiinflamatorio del jugo de las hojas en afecciones de garganta. Vicuña Mackenna en 1887, reseñaba: “*del benéfico maqui se apovechan los aborígenes para las diarreas como un poderoso astringente, y así úsanla todavía las casas grandes de Santiago*” (Hoffmann et al., 1992). A pesar de su fama, el maqui no formó parte de la famosa “Botica de los jesuitas”. El *maqui* es considerado uno de los tres árboles sagrados de los Mapuches. Junto al *canelo* y la *laura* forman el Rehue, es decir, el “árbol sagrado” de las roativas. Es también un símbolo de paz o intención pacífica y benévola y es ampliamente usado en la medicina natural indígena. La denominación “maki” en idioma Mapuche significa “fruto”.

Agrotecnología de cultivo

No hay datos de cultivo. Su propagación es por medio de semillas. Fueron llevados a cabo estudios de propagación generativa para *A. chilensis*, siendo la inmersión de la semilla en agua fría durante 48-72 hs como el mejor método de pretratamiento (Doll et al., 1999).

Parte utilizada

Se emplean los frutos y su jugo, principalmente.

Usos etnomedicinales

En uso interno, se utilizan los frutos como tónico, antidiarreico, desinflamante, cicatrizante, diaforético, digestivo, expectorante, diurético y purgante. También puede usarse la infusión (de las hojas principalmente) como gárgaras o buches en inflamación de la mucosa orofaríngea. La etnia Huilliche de Chile ha empleado los frutos de *maqui* tradicionalmente en forma de compresas externas para el tratamiento de heridas infectadas. También el polvo de las hojas secas quemadas, como cicatrizante de heridas. Los frutos e incluso las partes subterráneas, son ingeridos como alimento. Sus bayas dulces y muy jugosas son ingeridas directamente, o usadas para preparar una especie de chicha llamada “tecu”. En Chiloé emplean el fruto mezclado con zarzamora, para combatir el dolor de garganta. También pueden ser empleadas para hacer jugos frescos con azúcar y agua, o usadas secas y molidas. Actualmente la comunidad Mapuche de Neuquén recolecta sus frutos para hacer jaleas caseras. Con las semillas se prepara un tipo de harina artesanal (Montes & Wilkomirsky, 1985; Fargas et al, 1988).

Otros usos

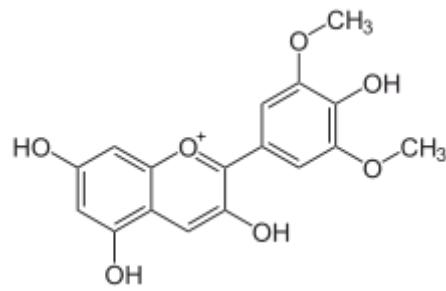
Se emplea su madera para labores artesanales, la cual es frágil y sonora, sirviendo por ello para fabricar instrumentos musicales. Su jugo puede ser uti-

lizado en la tinción de lanas de color amarronado para tornarlas rojo-violáceas, dada su alta concentración de taninos. La corteza, fácilmente desprendible en tiras, se usa como cordel para amarras. Las ramas son muy utilizadas para prender fuego. Con la fermentación de los frutos suelen elaborar vino (Hoffmann et al., 1992).

Composición química

Alcaloides indólicos: *aristona, aristoleptina, aristotelinona, aristotelona, aristotelina, aristotelinina, protopina, serratolina, hobartinol, 8-oxo-9-dehidro-hobartina, makonina, 8-oxo-9-dehidromakomakina, 9-dehidro-8-oxo-makomakina* (Bhakuni et al., 1976; Bittner et al., 1978; Céspedes et al., 1990; Muñoz et al., 2011; Paz et al., 2013).

Flavonoides: *quercetina 5,3'-dimetiléter, friedelina, malvidina, petunidina y ácido ursólico* (extracto diclorometano). *Quercetina 3-O-β-D-glucósido* y *kempferol* fueron identificados en el extracto metanólico (Gupta, 1996; Schreckinger et al, 2010; Muñoz et al., 2011).



malvidina

Otros: *ácidos cafeico y ferúlico* (Muñoz et al, 2011), *3-HO-indol* (extracto etanólico), cumarinas (Suwalsky et al, 2008; Céspedes et al, 2009), antocianidinas (*3-glucósidos, 3,5-diglucósidos, 3-sambubiosidos y 3-sambubiosido-5-glucósidos de delphinidina y cyanidina*). El componente mayoritario entre las antocianidinas resultó ser *delphinidin 3-sambubiosido-5-glucósido* con un 34% del total (Díaz et al., 1984; Escrivano Bailón et al., 2006). También se ha reportado la presencia de los *ácidos gentísico, gálico, sinápico, p-cumárico, hidroxibenzoico, vanílico, maconina, 8-oxo-9-dehidrohobartina y 8-oxo-9-dehidromacomaquina*.

Composición nutricional

Cada 100 g de frutos contiene 150 calorías, 0,8 g de proteínas, 0,8 g de fibra cruda, 1,2 g de cenizas, 87 mg de calcio, 44 mg de fósforo, 30,5 mg de hierro y 296 mg de potasio. Contiene también un considerable porcentaje de vitamina C y oligoelementos, destacando la presencia de Br, Zn, Cl, Co, Cr , Vn,

Tn, y Mo (Damascos *et al.*, 2008). Las hojas maduras del *maqui* solo se diferencian de las jóvenes por su menor contenido de potasio y mayor de sodio. Cabe señalar que los contenidos de *magnesio*, *cloro*, *calcio*, *titanio* y *vanadio* no varían entre hojas de plantas de sitios con diferente pluviosidad anual.

Farmacodinamia - Actividades farmacológicas

Actividad analgésica y antiinflamatoria: Tanto el extracto diclorometano como el metanólico de los frutos de *A. chilensis* han demostrado poseer efectos antiinflamatorios muy importantes, evidenciados por vía tópica en el modelo de inflamación en roedores por inducción con TPA (12-deoxiforbol-13-decanoato) en el orden del 63,9 y 66% respectivamente. También a nivel tópico demostró efectos muy significativos el extracto acuoso de los frutos, en modelos de inflamación inducidos por ácido araquidónico, del orden del 56,2%. Aún más potente resultó la actividad antiinflamatoria de los extractos hexánico y diclorometano (89,2% para ambos). La actividad analgésica a nivel tópico fue demostrada por los extractos acuoso, diclorometano, metanólico y por el extracto crudo purificado en alcaloides, en los modelos de analgesia por formalina y tail-flick (producción de dolor por factor térmico) en ratas (Céspedes *et al.*, 2010; Muñoz *et al.*, 2011). Asimismo, estos extractos lograron reducir la producción de óxido nítrico (3,7 – 25,5%) y prostaglandina E2 (9,1 – 89,1%) y la expresión de óxido-nítrico-sintasa inducible (9,8 – 61,8%) y ciclooxygenasa-2 (16,6 – 62%) en macrófagos RAW 264.7 estimulados por lipopolisacáridos (Torres Rosas, 2010).

El mecanismo de acción propuesto para la actividad analgésica de los extractos hexánicos, se considera que estaría modulado por receptores serotonérgicos (5-HT3), adrenérgicos (α-1), colinérgico-muscarínicos (ACh-M) y por la vía L-arginina/NO (óxido nítrico). En cambio la actividad antinociceptiva del extracto diclorometano estaría modulada por las vías opioide, serotonérgica, adrenérgica y nitridérgica. En el efecto analgésico del extracto metanólico estarían involucrados los sistemas opioide, adrenérgico, colinérgico muscarínico y L-arginina/NO. Los alcaloides (*aristona*, *aristolona*, *aristotelina* y *aristotelininia*) demostraron relajar la musculatura lisa intestinal, explicando sus acciones antiinflamatorias y antiespasmódicas (Farías Marengo, 2009).

Actividad antioxidante: Los compuestos polifenólicos de los frutos de *maqui* han demostrado poseer efectos antioxidantes *in vitro* (Ruiz *et al.*,

2010; Speiski *et al.*, 2012). El jugo demostró sobre células endoteliales humanas, evitar la peroxidación lipídica inducida por cobre. Dicha actividad protectora endotelial sería atributo principalmente del contenido en polifenoles del jugo y su efecto antioxidante frente a situaciones de estrés oxidativo (Miranda Rottmann *et al.*, 2002). De igual modo la combinación de jugo de limón y jugo de *maqui* demostró importantes efectos antioxidantes, frente a los radicales DPPH, anión superóxido y oxhidrilo (Gironés Vilaplana *et al.*, 2012). Se determinó que el jugo concentrado de *maqui* presenta mayores contenidos de fenoles (12,32 mm Fe/100 g) y mayores capacidades antioxidantes en comparación con los jugos de *mora*, *arándano*, *cranberry*, *framboesa* y *frutilla* (3,10 mm Fe/100 g).

Tanto el extracto acuoso como el metanólico de los frutos de *maqui* demostraron *in vitro* efectos antioxidantes en los modelos de inhibición de xantina-oxidasa y DPPH, en el orden del 52,9 y 62,7% respectivamente (Muñoz *et al.*, 2011). Asimismo, el extracto crudo de las hojas y de los frutos mostraron actividad antioxidante, actuando sus polifenoles en la inhibición de la enzima alfa-glucosidasa, lo cual es importante por el rol que cumple esta enzima en el metabolismo de los carbohidratos, siendo benéfico este efecto para los pacientes diabéticos (Rubilar *et al.*, 2011). El compuesto 3-HO-indol también demostró importantes efectos antioxidantes (Céspedes *et al.*, 2009).

Usos cosméticos: El extracto de *maqui* fue ensayado como conservante microbiano y antioxidante cosmético. En tal sentido, se estudió la estabilidad fisicoquímica, sensorial y microbiana en función del tiempo, en diferentes condiciones de almacenamiento. De los productos elaborados, en ninguno se observó desarrollo bacteriano ni fúngico, y se mantuvieron las características fisicoquímicas y sensoriales. Por sus propiedades antioxidantes, se posiciona el maqui como un muy buen producto *anti age* (Avello *et al.*, 2009).

Otras actividades de interés: Las hojas y tallos demostraron experimentalmente actividad relajante en músculo liso y actividad antibacteriana frente *Sarcinia lutea* y *Staphylococcus aureus*. Extractos totales de *maqui* evidenciaron *in vitro* actividad inhibitoria en células KB de carcinoma nasofaríngeo (Bhakuni, 1974; Bittner M & Silva M, 1996; Møgaard *et al.*, 2011). Sobre estómago de rata, diferentes fracciones de extractos de *maqui* evidenciaron efectos gastroprotectores (Céspedes *et al.*, 2010). En un estudio reciente se evaluó los efectos de un concentrado de *A. chilensis* sobre la expresión de ci-

clooxygenasa (COX)-2, vías de señalización y viabilidad en células de cáncer de colon. El tratamiento de células Caco-2 con *A. chilensis* por 24 horas redujo la expresión de la proteína y mRNA de COX-2, y disminuyó la actividad luciférica regulada por NF-κB o NFAT. El tratamiento de células Caco-2 por 4 horas con *A. chilensis* redujo transitoriamente los niveles citoplasmáticos de IκBα, aumentó la fosforilación de ERK1/2 y Akt y la expresión de c-fos. Asimismo no se afectó la viabilidad celular, en las concentraciones que redujeron la expresión de COX-2. Estos resultados sugieren un potencial efecto anticancerígeno y antiinflamatorio de *A. chilensis* (Ojeda et al., 2011). Los taninos del fruto le confieren al *maqui* propiedades astringentes y antidiarreicas. La combinación de jugo de limón y jugo de *maqui* demostró *in vitro* reducir la actividad de las enzimas acetilcolinesterasa y butilcolinesterasa, siendo el jugo de limón el componente más activo (Gironés Vilaplana et al., 2012). Por su parte, los polifenoles de las hojas evidenciaron efectos antihemolíticos *in vitro* (Rubilar et al., 2011). En cuanto al extracto metanólico de los frutos maduros, el mismo demostró actividad cardioprotectora frente a modelos de isquemia aguda por reperfusión en un estudio realizado *in vivo* en ratas. A nivel metabólico, fue evaluado *in vitro* la capacidad de algunos extractos de *maqui* para reducir la adipogénesis y la acumulación de lípidos en adipocitos. Al respecto, los extractos fenólicos demostraron inhibir la acumulación lipídica entre 4 y 10,8% en adipocitos maduros y entre 5,9 y 37,9% a través de diferenciación. De ahí se desprende su utilización en productos reductores de peso. Extractos del fruto de *maqui* demostraron efectos neuroprotectores en células de hipocampo de ratas preincubadas con beta-amiloide, lo cual resultaría útil en la enfermedad de Alzheimer (Fuentealba et al., 2012).

Toxicología - Efectos adversos

Se ha reportado que los flavonoides presentes en el extracto acuoso de las hojas, en contacto con sangre humana, generan cambios morfológicos, alterando la forma discoidal del eritrocito hacia una forma equinocítica, lo cual se debería a su interacción con fosfolípidos de la membrana (Suwalsky et al., 2009).

Contraindicaciones

No han sido reportadas.

Status legal

La planta se encuentra dentro del listado de especies reconocidas de uso tradicional medicinal humano por el Ministerio de Salud de Chile (Diario Oficial, 2007). En Argentina no se encuentra en el listado positivo de especies de trámite simplificado para registro de medicamento fitoterápico.

Formas galénicas

Ante la falta de datos de formas galénicas oficiales, se comentarán a continuación algunas formas de preparación de acuerdo con la medicina tradicional.

Infusiones: Los frutos utilizados contra la diarrea y disentería se preparan en base a 10 g de frutos frescos en 1 litro de agua hervida. Se deja reposar (tapado) durante 5 minutos y se procede a beber 2 tazas por día durante 3 días.

En afecciones de encías, aftas e inflamaciones de amígdalas, anginas y catarros: se colocan 10 g de partes frescas o 5 g de partes secas de la planta (preferentemente flores) en un litro de agua a punto de hervor. Dejar enfriar, filtrar y beber 3 tazas por día durante 1 semana.

Para úlceras internas del sistema digestivo, úlceras, gastritis y enteritis se prepara una infusión con 15 g de hojas frescas o secas, a las que se agrega un litro de agua a punto de hervir. Dejar reposar 5 minutos y filtrar.

Uso externo: Se trituran 20 g de hojas secas y se aplican directamente sobre las heridas al menos 2 veces al día. La pomada se elabora en base a 30 g de frutos frescos triturados en mortero, a lo cual se agregan 100 g de crema base y 50 g de cera de abeja. Se procede a mezclar todo y calentar a baño María durante 30 minutos a fuego mínimo. Se utiliza en procesos infecciosos dérmicos y cutáneos.

Referencias

- Avello M, Valdivia R, Sanzana R, Mondaca M, et al. Extractos antioxidantes y antimicrobianos de *Aristotelia chilensis* y *Ugni molinae* y sus aplicaciones como preservantes en productos cosméticos. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica Santiago, Chile, 2009.
- Bhakuni D, Bittner M, Martocorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. Lloydia 1974; 37 (4): 621-32.
- Bhakuni D, Silva M, Matun S, Sammes P. Aristoteline and aristotelone, an usual indole alkaloid from *A. chilensis*. Phytochemistry 1976; 15 (4): 574-5.
- Bittner M, Silva M, Gopalakrishna E, Watson W, et al. New alkaloids from *Aristotelia chilensis*. J Chem Soc Chem Commun 1978; 2: 79-80.
- Bittner M, Silva M. Algunos compuestos con actividad biológica aislados de plantas chilenas. 2º Congreso de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos, San Bernardo, Chile, 1995. Abstract P- 66.
- Céspedes C, Jakupovic J, Tsichritzis F, Silva M. A new quinoline alkaloid from *A. chilensis*. Phytochemistry 1990; 29 (4): 1354-6.
- Céspedes C, Alarcón J, Valdez-Morales M, Paredes-López O. Antioxidant activity of an unusual 3-hydroxyindole derivative isolated from fruits of *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz. Z Naturforsch C. 2009; 64(9-10):759-62.
- Céspedes C, Alarcón J, Ávila J, El-Hafidi M. Antiinflammatory, antiedema and gastroprotective activities of *A. chilensis* extract. Blacpma 2010; 9 (6), 432-439.
- Céspedes C, Alarcón J, Ávila J, Nieto A. Antiinflammatory activity of *A. chilensis*. Blacpma 2010; 2: 127-135.
- Clavijo Rodríguez C. Extracción de aceite de semilla de maqui por prensado en frío, caracterización química del aceite y mejoramiento del proceso mediante tratamiento enzimático de la semilla previo al prensado. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 2004.
- Correa J, Bernal H. *Aristotelia chilensis*. En: Especies vegetales promisorias de los países del Convenio Andrés Bello. 1 ed. Tomo VII. Guadalupe, 1992; 162-71.
- Damascos M, Arribere M, Svriz M, Bran D. Fruit mineral contents of six wild species of the North Andean Patagonia, Argentina. Biol Trace Elem Res 2008; 125(1): 72-80.
- Diario Oficial. Apruébase listado de medicamentos herbarios tradicionales. Exenta 522. 31 ago 2007.
- Díaz L, Rosende C, Antúnez M. Spectro-photometric identification of anthocyanin pigments from “maqui” fruits (*Aristotelia chilensis*). Rev Agroquím Tecnol Aliment 1984; 24 (4): 538-550.
- Doll U, Ibarra G, Muñoz M, Vogel H. Propagación generativa de especies chilenas. 3º Congreso Internacional de Plantas Chilenas. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-53.
- Escribano Bailón M, Alcalde Eón C, Muñoz O, Rivas G, Santos Buelga C. Anthocyanins in berries of Maqui (*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz). Phytochem Anal 2006; 17(1):8-14.
- Fargas C, Lastra J, Hoffmann A. *Plantas medicinales de uso común en Chile*. Santiago (Chile): Paesmi, 1988.
- Farías Marengo M. Determinación de los mecanismos involucrados en la actividad analgésica de las hojas de *Aristotelia chilensis* en un modelo de dolor térmico agudo. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, 2009.
- Fuentealba J, Dibarrart A, Saez Orellana F, Fuentes Fuentes M, Oyanedel C, Guzmán J, Pérez C, Becerra J, Aguayo L. Synaptic silencing and plasma membrane dyshomeostasis induced by amyloid-β peptide are prevented by *Aristotelia chilensis* enriched extract. J Alzheimers Dis. 2012; 31(4):879-89.
- Gironés Vilaplana A, Valentao P, Moreno D, Ferreres F, et al. New beverages of lemon juice enriched with the exotic berries Maqui, Açaí, and Blackthorn: bioactive components and in vitro biological properties. J. Agric Food Chem 2012 May 29. [Epub ahead of print]
- Gupta M. 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED. Convenio Andrés Bello, 1996.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. *Plantas medicinales de uso común en Chile*. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Miranda Rottmann S, Aspíllaga A, Pérez D, Vásquez L, et al. Juice and phenolic fractions of the berry *Aristotelia chilensis* inhibit LDL oxidation in vitro and protect human endothelial cells against oxidative stress. J Agric Food Chem 2002; 50(26): 7542-7.
- Mølgaard P, Holler J, Asar B, Liberna I, et al. Antimicrobial evaluation of Huilliche plant medicine used to treat wounds. J Ethnopharmacol 2011; 138(1):219-27.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina Tradicional Chilena. Santiago (Chile): Ed. Univ. de Concepción, 1985.
- Muñoz O, Christen P, Cretton S, Backhouse N, Torres V, Correa O, Costa E, Miranda H, Delporte C.

- Chemical study and anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of the leaves of *Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz, Elaeocarpaceae. *J Pharm Pharmacol.* 2011; 63(6):849-59.
- Ojeda J, Jara E, Molina L, Parada F, et al. Effects of *Aristotelia chilensis* berry juice on cyclooxygenase 2 expression, NF-KB, NFAT, ERK1/2 and PI3K/Akt activation in colon cancer cells. *Blacpma* 2011; 10 (6): 543-552.
- Paz C, Becerra J, Silva M, Freire E, Baggio R. A polymorphic form of 4,4-dimethyl-8-methylene-3-azabicyclo[3.3.1] non-2-en-2-yl 3-indolyl ketone, an indole alkaloid extracted from *Aristotelia chilensis* (maqui). *Acta Crystallogr C.* 2013; 69(Pt 12):1509-12.
- Rubilar M, Jara C, Poo Y, Acevedo F, et al. Extracts od maqui (*Aristotelia chilensis*) and Murta (*Ugni molinae Turcz.*) sources of antioxidant compounds and α -Glucosidase/ α -Amylase inhibitors. *J Agric Food Chem* 2011; 59(5):1630-7.
- Ruiz A, Hermosín-Gutiérrez I, Mardones C, Vergara C, et al. Polyphenols and antioxidant activity of calafate (*Berberis microphylla*) fruits and other native berries from Southern Chile. *J Agric Food Chem* 2010; 58(10):6081-9.
- Schreckinger M, Lotton J, Lila M, de Mejia E. Berries from South America: a comprehensive review on chemistry, health potential, and commercialization. *J Med Food* 2010; 13(2):233-46.
- Speiski H, López Alarcón C, Gómez M, Fuentes J, Sandoval Acuña C. First Web-Based Database on Total Phenolics and Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Fruits Produced and Consumed within the South Andes Region of South America. *J Agric Food Chem* 2012 Apr 27. [Epub ahead of print].
- Suwalsky M, Vargas P, Avello M, Villena F, Sotomayor C. Human erythrocytes are affected in vitro by flavonoids of *Aristotelia chilensis* (Maqui) leaves. *Int J Pharm* 2008; 363(1-2):85-90.
- Tanaka J, Kadekaru T, Ogawa K, Hitoe S, Shimoda H, Hara H. Maqui berry (*Aristotelia chilensis*) and the constituent delphinidin glycoside inhibit photoreceptor cell death induced by visible light. *Food Chem.* 2013; 139(1-4):129-37.
- Torres Rosas V. Evaluación de las actividades analgésicas, antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas de las hojas de *Aristotelia chilensis* y de sus potenciales efectos tóxicos. Santiago, Universidad de Chile, 2010.

Marcela

Nombre Científico: *Achyrocline satureioides* (Lam.) De Candolle.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Sinonimia: *Achyrocline candicans* (Kunth.) DC.; *Gnaphalium candicans* Kunth.; *G. satureioides* Lam.

Nombres populares:

Español: *marcela, marcela de campo, marcela hembra, macela, vira vira* (Argentina), *marcela blanca* (Uruguay), *huira huira* (Guatemala, Bolivia), *yerba del chivo, juan blanco, vira vira* (Colombia), *viravilona* (Venezuela).

Portugués: *macela*.

Otros: *yatei caa, pirayu* (Guaraní), *wira wira* (Quechua).



Resumen

Achyrocline satureioides (Compositae), hierba conocida con el nombre vulgar de marcela, es una especie medicinal ampliamente difundida en América del Sur. Crece en forma natural en varias regiones del continente, aunque su presencia es quizás mayor en la Cuenca del Río de la Plata. De uso medicinal muy difundido en la región, los estudios farmacológicos realizados en marcela sugieren que la planta posee actividad antimicrobiana y antiviral *in vitro* contra varios microorganismos patógenos para el hombre. En cuanto a sus efectos sobre el sistema digestivo, algunos estudios *in vivo* confirman la acción antiespasmódica, hepatoprotectora (y antioxidante), colagoga, colerética, y relajante del músculo liso, en parte gracias a la presencia de ácidos cafeoilquínicos y flavonoides. También se observó actividad inmunoestimulante en los polisacáridos presentes en los extractos, así como acción analgésica y antiinflamatoria en los extractos, esta última atribuida a la presencia de flavonoides. Estudios preliminares sugieren una posible acción antidiabética, antimarial y antihipertensiva, si bien aún no se identificaron los principios activos. Otros componentes químicos de interés incluyen algunos polisacáridos, sesquiterpenos, polifenoles, cumarinas, y varios flavonoides. No existe información que indique la existencia de efectos tóxicos o mutagénicos en el uso de la marcela.

Summary

Achyrocline satureioides (Compositae), also known by the common name of marcela, is a widely used South American medicinal herb. Although distributed throughout several regions of South America, its presence is stronger in the Plata River basin. Several medicinal properties have been attributed to this plant, and biological investigations have confirmed *in vitro* antimicrobial and antiviral activity of the extracts against several strains that affect man. Regarding the effects of marcela on the digestive system, *in vivo* studies have shown antispasmodic, hepatoprotective (and antioxidant), cholagogue, choleric, and smooth muscle relaxing effects in the plant, mostly due to the presence of caffeoylquinic acids and flavonoids. Immunostimulating activity has also been demonstrated for the polysaccharides (heteroglycanes) present in the extracts, together with analgesic and anti-inflammatory actions. This latter activity has been attributed to the presence of the flavonoids. Preliminary studies also suggest anti-diabetic, anti-malaric, and anti-hypertensive activities for the extracts, although the active principles are still to be determined. Other major chemical components include polysaccharides, sesquiterpenes, polyphenols, the coumarin scoparone and several flavonoids. There is no relevant information indicating toxicity or mutagenicity in this plant.

Descripción botánica

Se trata de un subarbusto perenne, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracteri-

zado por presentar una altura cercana a los 80 cm, tallo erecto cubierto por una pilosidad corta y lanosa de color blanquecino; hojas oblongas o lanceola-

das, alternas, sésiles y densamente tomentosas en el envés; numerosos capítulos florales cilíndricos, dispuestos en glomérulos terminales de coloración grisácea, con tres o cuatro flores pistiladas marginales y una o dos centrales. El fruto es un aquenio provisto de un papus blanco o vilano. La floración ocurre al final del verano.

Distribución geográfica - Ecología

Es una especie nativa de América del Sur, y se distribuye desde las sabanas de Venezuela y Colombia, por el centro y sur de Bolivia (donde crece hasta los 3500 metros sobre el nivel del mar) y con fuerte presencia en la Cuenca del Río de la Plata, incluyendo el sur de Brasil, Paraguay, Uruguay, y el centro y nordeste de Argentina. Velasco Negueruela *et al.* (1995) mencionan su presencia en la región andina del Perú. Crece sobre arenales, sierras de poca altura (salvo en Bolivia y Perú donde crece en la zona andina) y campos pedregosos.

Agrotecnología del cultivo

Si bien la obtención de la droga por colecta de material silvestre es muy común, también se obtiene por cultivo. Se puede propagar por semillas, división de matas o estacas. Se determinó que la distancia entre plantas de la hilera de 0,30 m produce mayor número de flores por superficie. La distancia entre hileras dependerá de la maquinaria disponible, aunque debería estar entre 0,50 y 1,00 m. También se recomienda realizar carpidas periódicas y deshierbes para mantener el suelo libre de malezas, sobre todo durante el período temprano del cultivo. Una vez desarrollada la planta, no es necesario realizar control de malezas ya que la especie presenta alelopatía. No se debe practicar control químico por lo menos 25-30 días antes del corte. Es una especie que no tiene requerimientos elevados de agua, aunque se recomienda considerar el riego en las etapas tempranas del cultivo (Herbotecnia, 2004).

La cosecha/colecta se realiza durante la floración, por lo que puede variar según la región, mientras que el secado debe realizarse en condiciones normales. En líneas generales, el período de recolección suele ser entre febrero-abril cortando el 80% de las ramitas con flores para permitir la reproducción y un segundo corte a los dos años. Se seca a la sombra sobre bandejas siendo el tiempo de secado de 7-10 días a una temperatura de 32°C y humedad ambiente del 45-50%. Hay que prestar atención al manipuleo ya que la planta tiene ramas y capítulos muy quebradizos. La relación verde-seco es del 30%, en tanto la relación ramas-capítulos es 1/5. Separados los capítulos de las ramas, estas últimas se trozan a máquina con cizalla a la medida de 1 a 5

cm. Embolsadas, se depositan en lugar seco. La duración productiva de la plantación es de dos cosechas, con rindes medios entre 400 y 700 kg de flores desecadas (Schiuma, 1997).

Parte utilizada

La recopilación de la información indica que se emplea preferentemente la parte aérea (hojas) y en segunda instancia la planta entera.

Adulterantes

En general las adulteraciones ocurren con otras especies del género *Achyrocline*, como así también del género *Gnaphallium*. En Uruguay se emplean indistintamente *Achyrocline satureoides* (*marcela blanca*) y *Achyrocline flaccida* (*marcela amarilla*). Se han establecido caracteres macro y micromorfológicos diacríticos entre las dos únicas entidades expeditidas bajo los nombres vernáculos *marcela* y *vira-vira* en el centro-oeste de Argentina. Las principales diferencias estriban en la morfología y tipología de las inflorescencias y de su indumento. Mientras *Gnaphallium gaudichaudianum* DC. está caracterizada sobre todo por sus tricomas glandulíferos con pie 3-5-celular y cabezuela pequeña, 1-paucicelular; *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC. presenta abundantes tricomas glandulíferos subsésiles, vesiculosos (Petenatti *et al.*, 2004).

Historia

La *marcela* fue una planta muy empleada por los indígenas sudamericanos (en especial los *kaigang* de Rio Grande do Sul), quienes la empleaban como tisana digestiva, antiinflamatoria, emenagoga y antiséptica. La planta entera macerada en agua fría era utilizada por los indios Tobas como adelgazante. La denominación *Achyrocline* deriva del griego *Achyrōs* = broza, relleno y *kline* = cama, en alusión al receptáculo más o menos fimbriado. El término *satureoides* significa similar a la *satureja* (género de Labiadas) (Alonso, 2004; Martínez Crovetto, 1981). Es tradición uruguaya y brasileña que la *marcela* deba ser cosechada en viernes santo para lograr sus máximos beneficios medicinales. D'Avila en 1910 fue quien dio las primeras referencias terapéuticas testeadas con pacientes, atribuyéndole a la *marcela* propiedades antigastríticas. El farmacéutico Rodolpho Albino Dias da Silva, en 1926, describe en la 1^a Ed. de la Farmacopea Brasileña su empleo medicinal como especie amarga. El 1º de setiembre de 2001 la *marcela* fue instituida como planta medicinal símbolo del Estado de Rio Grande do Sul (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

En Argentina se usan las partes aéreas en infusión

como un digestivo, antidiabético, y emenagogo (García *et al.*, 1990; Ratera y Ratera, 1980; Tour-sarkissian, 1980). En el Chaco argentino, los Tobas maceran la planta entera en agua y la toman por vía oral como adelgazante (Martínez Crovetto, 1981; Zardini, 1984). Saggese (1959) menciona el uso de la infusión de las flores como un regulador de la menstruación y en el tratamiento del asma.

En Brasil se usan las partes aéreas por sus propiedades digestivas, colagogas, antiespasmódicas, carminativas, eupépticas y emenagogas, así como en la cura de diarreas y disenterías y como antiséptico intestinal (González *et al.*, 1937; Hoehne, 1939; Oliveira Simoes, 1986; Osorio de Castro, 1995). También considerada antiespasmódica, antiinflamatoria, antibacteriana (Zani *et al.*, 1995) y sedante o ansiolítica (Wannmacher *et al.*, 1990). La infusión de las inflorescencias es usada como antiinflamatoria, antidiarréica, en disentería, como sedante e hipoglicémica (Rocha *et al.*, 1994), mientras que el extracto acuoso es considerado efectivo en el tratamiento de los desórdenes gastrointestinales y procesos inflamatorios (Simões, 1988). En el sur del país también se la utiliza como adelgazante (Dickel *et al.*, 2007).

En Uruguay se usan las inflorescencias y tallos para mejorar la digestión. También como antiespasmódico, emenagogo, sedante, antiinflamatorio y antiséptico (Alonso Paz *et al.*, 1992; González *et al.*, 1937; 1993). También se la considera antihipertensiva (Parrillo *et al.*, 1999), mientras que en forma de jarabe se la emplea contra la gripe y el resfrió (Alonso Paz *et al.*, 1992). En Paraguay, se usa la infusión de las partes aéreas contra infecciones, como antiasmática, regularizadora de las menstruaciones y en uso externo para lavajes vaginales en caso de flujos (González Torres, 1997; Schmeda Hirschmann, 1984).

En Bolivia se usa la planta entera como expectorante, sudorífica y febrífuga (Cárdenas, 1969), mientras que las flores hervidas en agua son antitusivas y antidiarréicas (Bourdy, 1999). En Perú, Velasco Negueruela *et al.* (1995) mencionan el uso de la infusión de las hojas como un antitusivo. En Colombia se usa el extracto acuoso de la planta entera en forma externa para tratar tumores (Correa y Bernal, 1990; García Barriga, 1975). En Colombia se emplea internamente como febrífuga, sudorífica, antiasmática, hipoglucemianta y expectorante, y por vía externa como antiacneica (Esquivel *et al.*, 2003). En Venezuela se usa la infusión de la planta entera contra la diabetes (Morton, 1974) y la decocción como emenagoga y para tratar la impotencia masculina (Morton, 1975).

Otros usos

La *marcela* constituye uno de los ingredientes herbales de bebidas amargas no alcohólicas en Argenti-

na. También se la emplea como repelente de polillas colocando ramitos en cajones y muebles. La decocción de los capítulos florales de la *marcela amarilla* (*Achyrocline flaccida*) es empleada en Uruguay para teñir lana virgen.

Constitución química

Inflorescencias: El polifenol ácido caféico (Ferraro *et al.*, 1981; Petrovick y Knorst, 1991); los flavonoides *luteolina*, *queracetina*, *scoparol* (Petrovick y Knorst, 1991), *5,8-dihidroxi-3,7-dimetoxiflavona* (Haensel y Ohlendorf, 1971), y la cumarina *scoparona* (Senna *et al.*, 1997). La esencia (0,24-0,84%) estaría compuesta por α -pineno (41-78%), β -pineno (1,6-4,6%), limoneno (0,5-5%), cis- β -ocimeno (0-24%), trans- β -ocimeno (0-3,5%), oxicariofileno (0,2-10,5%), β -cariofileno (0,3-9%), α -humuleno (0,1-2,0%), (E)-cariofileno y α -copiaeno (Lamaty *et al.*, 1991; Labuckas *et al.*, 1999; Lorenzo *et al.*, 2000).

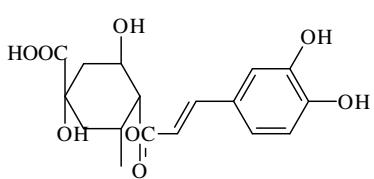
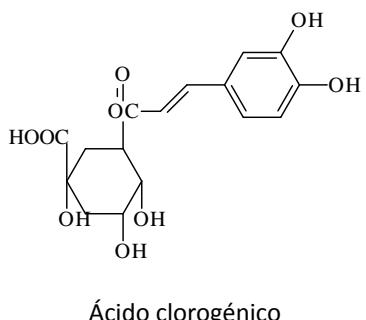
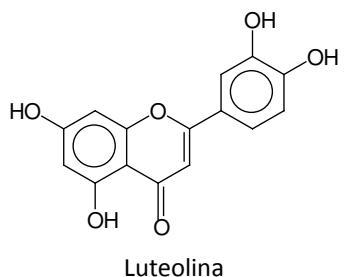
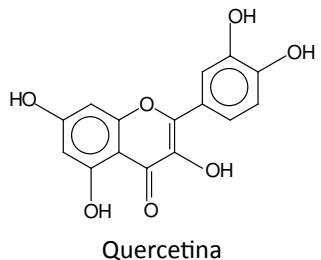
Hojas: Polisacáridos, entre ellos rammogalacturanos (Puhlmann *et al.*, 1992); lactosas 6-O-demetyl-23-metil auricepirona, italidipirona, 6-O-demetyl-23-metil auricepirona, 6-(4'-hidroxi)-trans-S- α -pirona (0,018%) (Kaloge *et al.*, 1983; Schmeda Hirschmann, 1984). La esencia estaría compuesta por d-cadineno, β -cariofileno, óxido de cariofileno, germacreno D (Lamaty *et al.*, 1991).

En las hojas de *Achyrocline satureioides* var. *albicans* se menciona la presencia de alnustina, 3,5,7,8-tetrametoxiflavona, 5,7,8-trimetoxiflavona, y 7-hidroxi-3,5,8-trimetoxi flavona (Mesquita *et al.*, 1986).

Partes aéreas (sin especificar): Polisacáridos (ramnogalactouranos AS-3 y AS-4) (Puhlmann *et al.*, 1992); los polifenoles cafeoil callerianina, protocatequil callerianina, ácido clorogénico, ácido isoclorogénico (Broussalis *et al.*, 1988; Ferraro *et al.*, 1981); los flavonoides 3,7-dimetoxiquercetina, queracetagetina (Broussalis *et al.*, 1989), caryatina (Broussalis *et al.*, 1988), galangina, galangín-3-metil éter, isognafalina (5,8-dihidroxi-3,7-dimetoxiflavona), gnafalina, 4-metoxi-queracetagetina, querectina, querectina-3-metil éter, querectina-3-metil éter 7-diglucósido, tamarixetina, tamarixetina-7-glucósido (Broussalis *et al.*, 1988; Ferraro *et al.*, 1981; Schmeda Hirschmann, 1984; Senna *et al.*, 1997), 5,8-dihidroxi-3,7-dimetoxiflavona (Haensel y Ohlendorf, 1971), 3-O-metil querectina (De Souza *et al.*, 2002); las lactonas 6-O-demetyl-23-metil auricepirona, italidipirona, 6-O-demetyl-23-metil auricepirona, 6-(4'-hidroxi)-trans-S-pirona (0,018%) (Kaloge *et al.*, 1983; Schmeda Hirschmann, 1984).

La evaluación de minerales en las partes aéreas determinó la presencia de K, Ca, Mg, y P, además de

elementos traza correspondientes a Fe, Mn, Zn, y Cu (Del Vitto *et al.*, 2009)



Nota: Ya se ha establecido, a los fines farmacopeicos, la validación del método de cuantificación para el contenido de *quercetina* y *quercetina-3-metil éter*, empleando Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (Retta *et al.*, 2008).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Existen varios estudios *in vitro* realizados con el fin de estudiar las actividades antimicrobianas de los ex-

tractos provenientes de distintas partes de la planta. También se realizaron estudios *in vitro* para la determinación de la actividad antioxidante, inmunomoduladora y vasodilatadora. Con respecto a los estudios *in vivo*, la mayoría de las investigaciones se concentraron en la determinación de actividad antiespasmódica, hepatoprotectora, colagoga y colerética de la planta. Sin embargo, cabe destacar que existen además, evidencias farmacológicas preliminares que respaldan las actividades inmunomoduladora, analgésica, antihiperglícémica y antihipertensiva.

Actividad antimicrobiana: Gran parte de los estudios *in vitro* realizados para *A. satureoides* se concentran en la determinación de sus propiedades antimicrobianas y antivirales. Por ejemplo, el extracto acuoso de la planta entera mostró actividad contra *Escherichia coli* en una concentración de 5 mg/placa (Vargas *et al.*, 1990), mientras que el extracto acuoso de las partes aéreas mostró actividad contra *Micrococcus luteus* y *Staphylococcus aureus*, pero no sobre *Bacillus subtilis* ni *Pseudomonas aeruginosa*. Otro estudio demostró que los compuestos responsables de dicha actividad serían el *ácido caféico* y el flavonoide *quercetina* (Schmeda Hirschmann, 1982; Lemos y Oliveira L, 1997; Moreira *et al.*, 2007).

Es interesante destacar que la CIM para la decocción frente a *S. aureus* fue calculada en 6,25 µg/ml, una cifra bastante similar al que muestran algunas *quinolonas* como *ciprofloxacina*, *enrofloxacina* y *baflofloxacina* (5 µg/ml). Por otro lado, no se observó actividad antifúngica (Anesini y Pérez, 1993; Guckind *et al.*, 1981; Pérez y Anesini, 1994), así como actividad antimicrobiana en los extractos acuoso, hexánico, clorofórmico, en acetato de etilo y etanolílico de las flores (Lemos y Oliveira, 1997). En otro estudio, ni el aceite esencial ni los extractos metanólico y acuoso de hojas de *marcela*, presentaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *B. subtilis*. Sólo el extracto diclorometánico mostró algún grado de actividad (Seiki Uchima *et al.*, 1999).

La decocción de las partes aéreas de marcela demostró inhibición frente a *Paenibacillus larvae*, agente causal de "loque", una enfermedad que afecta el estado larval de la abeja doméstica (González *et al.*, 2007). En un estudio reciente, Joray *et al.* (2011) estudiaron la actividad antimicrobiana de los extractos frente a *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* y *S. aureus*, y mediante fraccionamiento bioguiado aislaron el principio activo 23-metil-6-O-desmetilauroceípirona. Este principio activo demostró interactuar sinergísticamente con la quercetina y la 3-O-metilquercetina en su mecanismo antibacteriano (Joray *et al.*, 2013). El achirop-

furano, extraído de los extractos crudos de marcela, demostró actividad inhibitoria sobre *S. aureus* meticilina y vancomicina-resistentes, mostrando una CIM = 0.1 μM (0.07 $\mu\text{g/ml}$) (Casero *et al.*, 2013).

Con respecto a las propiedades antivirales, cabe destacar que un extracto acuoso de las flores de *A. satureioides* var. *albicans* (concentración: 50 mg/ml) mostró actividad contra el virus de VIH (Abdel-Malek *et al.*, 1996). Sin embargo, los estudios que involucran al virus del herpes son ambivalentes: mientras que por un lado no se observó actividad antiviral frente a cultivos de células infectadas con *Herpes simplex* 1 (García *et al.*, 1990), otro estudio demostró actividad frente a *H. simplex* Tipo 1 y 2, Poliovirus, Virus de Estomatitis Vesicular, Rhinovirus Tipo 14, y VIH Tipo 1 (Simões, 1994). Se mencionan a los ácidos 3,5-dicafeoilquínico, 1-metoxi-3,5-dicafeoilquínico, y a las 3-O-metilflavonas como agentes antiherpélicos (Robinson *et al.*, 1996; Simões, 1994; Van den Berghe *et al.*, 1985).

También se observó actividad antiviral en *Vero celis-pseudorabies*, cepa RC/79 (Zanon *et al.*, 1999). Las saponinas del grupo oleano inhibieron la síntesis del ADN viral del HSV-1 (Van den Berghe *et al.*, 1985; Navarrete, 1989; Simões, 1994). En el caso del efecto inhibitorio *in vitro* sobre el virus HIV, se observó que el extracto acuoso de las flores (concentración 50 mg/ml) también posee actividad antiviral, y en esta actividad tendría ingerencia el ácido dicafeoilquínico y uno de sus derivados, el ácido 1-MO-3,5-dicafeoilquínico. Este último actuaría por inhibición de la enzima integrasa, el cual se encuentra acoplado al sistema de replicación viral. Se observó actividad en concentraciones de 0,06-0,66 $\mu\text{g/ml}$ (Robinson *et al.*, 1996). Finalmente, el extracto acuoso mostró actividad antiviral frente al virus de encefalitis equina (Sabini *et al.*, 2010).

Sobre otros agentes infectantes también se realizaron estudios de importancia. A altas concentraciones (250 mg/ml) se observó una inhibición del 41% en *Trypanosoma cruzi* (Rojas *et al.*, 1995). Los extractos etanólico y hexano-acetato de la planta entera evidenciaron actividad molusquicida a una concentración de 100 ppm sobre huevos de *Biomphalaria glabrata*, aunque sobre individuos adultos sólo se observó actividad en el extracto hexano-acetato de etilo, también a 100 ppm (De Souza *et al.*, 1984). Mendes *et al.* (1999) también confirmaron actividad molusquicida en partes aéreas. En otro orden de cosas, fue estudiada la actividad antimálarica en ratones infectados con *Plasmodium berghei*. Para ello, se les administró por vía intragástrica un extracto de acetato de etilo de la planta entera, en dosis de 100.0 mg/kg. Finalizado el ensayo, los resultados obtenidos en el estudio no fueron concluyentes (Brandão *et al.*, 1985).

Acción sobre el sistema digestivo: En relación a los efectos de *A. satureioides* sobre el sistema digestivo, cabe destacar que Langeloh y Schenkel (1982) demostraron que los extractos alcohólico e hidroalcohólico de las inflorescencias presentan efectos antiespasmódicos sobre la musculatura lisa en ratas. Estudios posteriores (Filot da Silva y Langeloh, 1994) también confirmaron la actividad antiespasmódica para las partes aéreas. En este último caso, podría estar relacionada con la actividad relajante muscular, parasimpaticomimética, y sedante tanto *in vivo* como *in vitro* que se observó al suministrar un extracto hidroalcohólico de las partes aéreas a dosis de 250 y 500 mg/kg, tanto por vía oral como intraperitoneal (Simões *et al.*, 1986).

En este sentido, el extracto de acetato de etilo, administrado a una concentración de 3 $\mu\text{g/ml}$, demostró acción relajante sobre el músculo liso (Matsumaga *et al.*, 1997). También se observó relajación del músculo liso en ileon de cobayo (16.1 mg/ml) y duodeno y yeyuno de rata en presencia de un extracto etanólico (95%) administrado en una dosis de 16.1 mg/ml (contracciones inducidas por ácido acético y bario). El extracto acuoso, administrado por vía intragástrica en dosis de 200 mg/kg, no produjo inhibición sobre la motilidad intestinal. Se atribuyen las propiedades antiespasmódicas a los flavonoides queracetina, luteolina y queracetina-3-metil éter (Simões *et al.*, 1988; Vitor *et al.*, 1996; Wille *et al.*, 1996). También se observaron actividades antioxidante y hepatoprotectora a concentraciones de 0.1 mg/ml, que podrían estar directamente relacionadas con la capacidad de inhibir la lipoperoxidación (Desmarchelier *et al.*, 1997; 1998) y por los efectos coleréticos de la planta (Kadanian *et al.*, 2001). La acción colagoga y colerética, por su parte, estaría relacionada con la presencia de ácidos cafeoilquínicos como por ejemplo el ácido cafeico (Broussalis *et al.*, 1996; Debenedetti *et al.*, 1993; López *et al.*, 1996). Finalmente se comprobó un efecto antiulcerogénico en el extracto hidroalcohólico de las inflorescencias, en modelos de injuria gástrica por indometacina y alcohol. El extracto demostró generar una mayor secreción de mucus y efectos antioxidantes en los focos lesionales (Santin *et al.*, 2010).

Acción analgésica y antiinflamatoria: Se observó actividad analgésica en ratones administrados por vía intraperitoneal con extractos etanólico (200 mg/kg) y acuoso (75 mg/kg) de las inflorescencias (Simões *et al.*, 1988). Se determinó que los extractos mencionados, administrados en forma externa y a una dosis de 0.75 mg/oreja en ratas y ratones, tienen efectos antiinflamatorios, y se confirmó dicha actividad por vía intraperitoneal, en dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg,

respectivamente (Simões, 1988; Simões *et al.*, 1988). No se observó depleción de potasio en ratas tratadas con un extracto hidroalcohólico por vía intragástrica (400 mg/kg) (Rocha *et al.*, 1994).

La acción antiinflamatoria se debería a la presencia conjunta de los flavonoides *quercetina-3-metiléter*, *luteolina* y *queracetina*. Sin embargo, un estudio realizado con los extractos metanólico, acuoso, acetato de etilo y bencénico indicaría que dicha actividad no estaría relacionada con la inhibición de la enzima 5-lipooxygenasa, una de las principales vías de inflamación y formación de leucotrienos (Matsunaga *et al.*, 2000). También se menciona el efecto antiinflamatorio de los polisacáridos (Puhlmann *et al.*, 1992) y de algunos flavonoides como la *queracetina*, *luteolina* y *queracetina-3-metil éter* (Simoes *et al.*, 1988; Vitor *et al.*, 1996; Wille *et al.*, 1996).

Oncología experimental - Inmunomodulación: El extracto acuoso de partes aéreas de marcela inhibe el crecimiento de raíces de *Triticum aestivum* (González *et al.*, 1993). El extracto metanólico de las flores mostró actividad citotóxica (67% de inhibición) a una concentración de 50 mg/ml (Arisawa, 1994). También se observó citotoxicidad de un extracto metanólico de marcela en células de carcinoma hepatocelular Hep G2 (Ruffa *et al.*, 2002), y de un extracto acuoso en células PC12 (Arredondo *et al.*, 2004). Se determinó que el extracto acuoso de las flores posee un leve efecto inmunomodulador (Santos *et al.*, 1999). También se observó actividad inmunoestimulante en ratones en una fracción con polisacáridos obtenida de la planta entera, y administrada por vía intraperitoneal a una dosis de 10.0 mg/kg. Se determinó que el mecanismo de acción estaría relacionado con un incremento en la fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares (Wagner *et al.*, 1984; 1985). Los polisacáridos presentes en los extractos serían los responsables de la actividad descripta (Wagner *et al.*, 1984; 1985). Por su parte, el suministro oral del extracto hidroalcohólico de las inflorescencias demostró en ratas inhibir la función neutrófila relacionada a la respuesta innata de defensas frente a la inyección subcutánea de lipopolisacáridos (Barioini *et al.*, 2013).

Acción sobre el sistema cardiovascular: A nivel cardiovascular, el extracto acuoso (10% P/V liofilizado) produjo un descenso (concentración-dependiente) de la presión arterial de ratas anestesiadas (Vecchio *et al.*, 2002). En la misma línea de investigación, se ensayó la actividad del extracto acuoso de partes aéreas (5%, administrado i.v. en diferentes diluciones: 1-2-4 y 8%), sobre el aparato cardiovascular de ratas anestesiadas. Como resultado observó una

disminución de la presión arterial en todas las diluciones, así como un descenso del ritmo cardíaco en el extracto con dilución al 8%. El suministro de *metiltropina* antagoniza suavemente el descenso de la tensión arterial. La activación de receptores muscarínicos jugaría un papel importante en dicha actividad (Castro *et al.*, 2002). En un estudio reciente se determinó que el extracto etanólico ejerce una actividad vasodilatadora en cuerpos cavernosos de cobayos precontraídos con *L-fenilefrina*, y se atribuye esta acción a la presencia de *queracetina* y *queracetina 3-metil-éter* (Hnatyszyn *et al.*, 2004).

Otras acciones de interés: Los extractos acuoso y metanólico de *marcela* presentan actividad antioxidante *in vitro*, superior al demostrado por β-caroteno (Desmarchelier *et al.*, 1998; Leal *et al.*, 2006). El contenido de polifenoles totales (expresados como equivalente/g de ácido gálico (mg de GAE/g de muestra), así como la actividad eliminadora de radicales libres (DPPH), muestra una gran variabilidad (23,0-112,6 mg GAE/g y DPPH IC₅₀ 4,47-23,98 µg/ml) dependiendo del origen de las muestras de las que se partan, de ahí lo importante de uniformar cultivos para asegurar la calidad y eficacia de las especies (Ferraro *et al.*, 2008). En modelos de isquemia experimental, los flavonoides de *marcela* (en especial *queracetina* y derivados), demostraron ejercer efectos antioxidantes y neuroprotectores (excepto en *sustancia nigra*), demostrando que pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Dajás *et al.*, 2005). Continuando con la parte neurológica, la administración del extracto bruto acuoso de *marcela* (12,5 - 100 mg/kg) a cobayos pretratados con *pentilenetetrazol*, no redujo los efectos convulsivantes de dicha droga (Poletti *et al.*, 2003). En cuanto a la parte nutricional, la infusión de *marcela* es muy rica en minerales esenciales y oligoelementos, cubriendo en la mayoría de ellos, las dosis diarias recomendadas (Del Vitto *et al.*, 2009).

Un estudio efectuado en ratones diabéticos, demostró que el extracto acuoso administrado por vía oral a una dosis de 20 mg/kg, reduce los niveles de glucosa en sangre, determinándose que el principio activo responsable de la actividad antihiperglicémica descripta sería el dibenzofurano prenilado denominado *achyrofuran* (Carney *et al.*, 2002). Por otra parte, el extracto acuoso inhibió la formación *in vitro* de compuestos glicantes (por ejemplo, *metilglioxal*), involucrados en los cuadros de complicaciones diabéticas (Gugliucci y Menini, 2002). En ratas alimentadas con una dieta hipergrasa, el extracto acuoso de marcela demostró reducir la elevación de los parámetros lipídicos, modificando el estrés oxidativo a nivel hepático (España *et al.*, 2012).

La infusión estimuló la diferenciación de células nerviosas PC12 *in vitro*, y esta actividad fue superior a la observada para los principales constituyentes del extracto, *quercetina* y *luteolina*, en forma aislada o en combinación (Blasina *et al.*, 2009).

En el ámbito dermatológico, se observó que un preparado cosmético con extracto de *A. satureoides* protegió la piel de conejos de la generación de radicales libres inducida por radiación UV. Ello se debería a la presencia de los flavonoides *quercetina*, *luteolina*, y 3-O-metilquercetina (Morquio *et al.*, 2005).

No se observó actividad repelente de insectos frente a *A. aegipti* para el aceite esencial (Gillij *et al.*, 2008).

Toxicología - Efectos adversos

La información de uso tradicional así como los estudios realizados en cuanto a toxicidad, mutagenicidad y carcinogénesis indican que el uso de la *marcela* no presentaría efectos adversos:

Sobre uso tradicional: A las dosis recomendadas no se conocen efectos tóxicos o adversos (Alonso Paz, 1992).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Un estudio de toxicidad aguda realizado en ratones por Simões *et al.* (1988) demostró la inocuidad del extracto etanólico al 95%, así como la del extracto acuoso, ambos administrados por vía intravenosa en dosis de 500 mg/kg. Tampoco se observaron efectos adversos del extracto acuoso sobre la gestación en ratas (Krein *et al.*, 1996). Recientemente se realizó un estudio de toxicidad aguda a partir del extracto acuoso (2%) de las partes aéreas sobre ratones y ratas, tanto por vía i.p. como oral (dosis de 30-300 mg/kg). Los resultados obtenidos indican que el extracto acuoso posee una baja toxicidad aguda por vía i.p., siendo atóxico por vía oral (no hubo señales de ganancia de peso, alteraciones enzimáticas ni focos histopatológicos). La DL₅₀ de este extracto fue > 5 g/kg en ratas. Todo es indicativo de una alta seguridad en la toma de esta infusión (Rivera Megret *et al.*, 2004).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: En relación a la actividad mutagénica, es importante destacar que el extracto acuoso de la planta entera no mostró actividad en los tests de *Salmonella typhimurium* TA100, TA102 y TA98, aunque sí fue genotóxico para *Escherichia coli* PQ37 a una concentración de 10 mg/placa, además de mutagénico para una concentración de 200 mg/placa. También se observó mutagenicidad para *Salmonella typhimurium*

TA100, TA102, a concentraciones de 5 mg/placa, y en TA98 a una concentración de 50.0 mg/placa (Vargas *et al.*, 1990, 1991). El extracto acuoso frío no mostró genotoxicidad en el test de Allium ni sobre células Vero, en concentraciones entre 10-50 µg/ml. Dicho extracto tampoco indujo genotoxicidad in vivo, ni apoptosis en células PBMC, aunque en altas concentraciones produjo citotoxicidad en el ensayo sobre micronúcleos (Sabini *et al.*, 2013). El extracto de las flores mostró mutagenicidad en *Aspergillus nidulans* (Ferrari *et al.*, 1993).

Por su parte, el extracto hexánico de hojas secas y tallos fue activo en el test de *Artemia salina*, con una LC₅₀ igual a 66.8 mg/ml (Rojas *et al.*, 1995), como así también el extracto etanólico (95%) de las partes aéreas, con una LC₅₀ > 100 ppm (Zani *et al.*, 1995), mientras que la planta entera mostró actividad insecticida sobre *Triatoma infestans* (8% de actividad a una concentración de 50 mg/insecto) e inhibitoria de la muda del mismo insecto (10% de inhibición a la misma concentración) (Rojas *et al.*, 1995).

Contraindicaciones

No se reportaron hasta el momento.

Interacciones medicamentosas

El extracto acuoso, administrado por vía intraperitoneal a ratones, a una dosis de 200 mg/kg, potencia la actividad barbitúrica (Simões *et al.*, 1988),

Status legal

La *marcela* se encuentra dentro del Código Alimentario Argentino desde 1995 y reconocida dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano (Resol. 2673/99) así como en el listado para registro de medicamentos fitoterápicos de trámite abreviado. De igual modo en Brasil, e inscripta en su Farmacopea. También está incluida en la lista de especies de venta libre en herboristerías del Uruguay, bajo ordenanza nº 445.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Alonso Paz, 1993; Alonso, 2004).

Infusión: a partir de las flores. Se administran 2-3 tazas diarias.

Tintura: La tintura se prepara con 20 g de las inflorescencias en 100 cc de alcohol de 60º. Se administran 30-40 gotas, 2-3 veces al día.

Uso Externo: Se emplea la infusión de 30 g de flores en un litro de agua. Se aplica como compresa, 1-3 veces al día.

Fitocosmético: Se emplea el extracto glicólico (2-5%) para la elaboración de champús y jabones. Como enjuague para aclarar cabellos se usa la infusión al 5%.

Referencias

- Abdel-Malek S, Bastien J, Mahler W, Jia Q, et al. Drug leads from the Kallawaya Herbalists of Bolivia. 1. Background, Rationale, Protocol And Anti-Hiv Activity. *J Ethnopharmacol.* 1996; 50: 157-166.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario (SF): Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso Racional de las plantas Medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Arredondo M, Blasina F, Echeverry C, Morquio A, et al. Cytoprotection by *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress. *J Ethnopharmacol.* 2004; 91:13-20.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Arisawa M. Cell Growth Inhibition of Kb Cells by Plant Extracts. *Nat Med.* 1994; 48: 338-347.
- Blasina M, Vaamonde L, Morquio A, Echeverry C, et al. Differentiation induced by *Achyrocline satureioides* (Lam) infusion in PC12 cells. *Phytother Res.* 2009; 23: 1263-9.
- Bourdy G. Tacana. Conozcan nuestros árboles, nuestras hierbas. La Paz: Ed. FONAMA-IRD-UMSA-CIPTA, 1999; 497.
- Brandão M, Botelho M, Krettli E. Antimalarial experimental chemotherapy using natural products. *Cienc Cult.* 1985; 37: 1152-1163.
- Broussalis A, Ferraro G, Gurni A, Coussio J. Aspectos fitoquímicos de especies argentinas del género *Achyrocline*. *Acta Farm. Bonaerense* 1989; 8: 11-16.
- Broussalis A, Ferraro G, Gurni A, Coussio J. Phenolic constituents of four *Achyrocline* species. *Biochem Syst Ecol.* 1988; 16: 401-402.
- Broussalis A, López G, Wilson E, Coussio J, Ferraro G. Estudio comparativo del contenido en ácidos fenilpropiónicos en especies argentinas del género *Achyrocline*. 8º Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Montevideo, Uruguay. Mar 1996.
- Carney J, Krenisky J, Williamson R, Luo J. Achyrofuran, a new antihyperglycemic dibenzofuran from the South American medicinal plant *Achyrocline satureioides*. *J Nat Prod.* 2002; 65: 203-205.
- Castro J, Vecchio G, Moscatelli V, Ferraro G, Acevedo C. Effects of *Achyrocline satureioides* on mean blood pressure and heart rate of the rat. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. 8-12 sept 2002. Abstract B-189.
- Correa J, Bernal H. Especies vegetales Ppromisorias de los países del Convenio Andrés Bello. 1 ed. Tomo V. Santafé de Bogotá: Guadalupe, 1990; 8.
- Dajas F, Rivera Megret F, Blasina F, Arredondo F et al. Neuroprotection by flavonoids. *Brasil J Med Biol Res* 2003; 36: 1613-20.
- De Souza C, Lima De Azevedo M, Lopes J, Sarti J, et al. Chemoprophylaxis of Schistosomiasis: molluscicidal activity of natural products. *An Acad Brasil Cienc.* 1984; 56: 333-338.
- De Souza K, Schapoval E, Bassani V. LC determination of flavonoids: separation of quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin in *Achyrocline satureioides* preparations. *J Pharm Biomed Anal.* 2002; 15; 28(3-4):771-777.
- Del Vitto L, Pettenatti E, Mazza S, Marchevsky E. Major and Trace Elements Contents in Crude Drug and Infusions of Two South American species of *Achyrocline* (Asteraceae) named "Marcelas". *Lat Am J Pharm.* 2009; 28 (4): 552-9.
- Debenedetti S, Palacios P, Wilson E, Coussio J. HPLC Analysis of caffeoylquinic acids content in argentine medicinal plants. *Acta Horticulturae* 1993; (333): 191-199.
- Desmarchelier C, Novoa Bermudez MJ, Coussio J, Nadinic J, et al. Búsqueda de nuevos antioxidantes naturales. *Anales de SAIPA.* 1997; (15): 315-319.
- Desmarchelier C, Coussio J, Ciccia G. Antioxidant and free radical scavenging effects in extracts of medicinal herb *Achyrocline satureioides* (Lam.) Dc. (*Marcela*). *Braz J Med Biol Res.* 1998; 31:1163-1170.
- Dickel M, Rates S, Ritter M. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2007; 109: 60-71.
- Esquivel H, Nieto Vivas A. Usos medicinales de las plantas de la cuenca alta del río Combeima de Ibagué. Trabajo presentado en el Simposio sobre Plantas Medicinales y Aromáticas. Univ. Antioquia, Colombia, 2003.
- Ferrari N, Giusti S, Carneiro M. Mutagenic activity of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (*Compositae*) detected by the bimeth system in *Aspergillus nidulans*. *Rev Bras Genet.* 1993; 16: 275-282.
- Ferraro G, Norbedo C, Coussio J. Flavonoids from Argentine Medicinal Plants. Part 12. Polyphenols from *Achyrocline satureioides*. *Phytochemistry.* 1981; 20: 2053-4.
- Ferraro G, Anesini C, Oubiña A, Gatusso M, et al. Contenido en Fenoles Totales y Actividad Antioxidante de Extractos de Flores de *Achyrocline satureioides* provenientes de Diferentes Zonas de Argentina. *Lat Am J Pharm.* 2008; 27 (4): 626-8.

- Filot da Silva L, Langeloh A. A comparative study of antispasmodic activity of hydroalcoholic 80% (v/v) extracts of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (Asteraceae) with papaverine and atropine on rat isolated jejunum. *Acta Farm Bonaerense* 1994; 13:35-40.
- García G., Campos R, De Torres, R, Broussalis A, et al. Antiherpetic activity of some Argentine medicinal plants. *Fitoterapia*. 1990; 61: 542-546.
- García Barriga H. Flora medicinal de Colombia. Bogotá: Ed. Universidad Nacional, 1975; (2/3).
- Gillij Y, Gleiser R, Zygadlo J. Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. *Bioresour Technol*. 2008; 99: 2507-15.
- González A, Ferreira F, Vázquez A, Moyna P, Paz E. Biological screening of Uruguayan medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 1993; 39: 217-220.
- González M, Coppetti V, Lombrado A, Vallarino A. Plantas de la Medicina vulgar del Uruguay. Montevideo: Talleres Gráficos Cerrito, 1937.
- González M, García M, Finola M, Marioli J. Actividad antimicrobiana y antioxidante de la decocción de *A. satureioides* contra *Paenibacillus larvae*, agente causal de loque americana. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-54. La Plata, Argentina. 4-8 de sept 2007.
- González Torres D. Catálogo de Plantas Medicinales usadas en Paraguay. Asunción: Servilibro, 1997; 279.
- Gugliucci A, Menini T. Three different pathways for human LDL oxidation are inhibited i.v. by water extract of medicinal herb *Achyrocline satureioides*. *Life Sci*. 2002; 71: 693-705.
- Gutkind G, Martino V, Graña N, Coussio J, de Torres R. Screening of South American plants for biological activities. 1. Antibacterial and antifungal activity. *Fitoterapia*. 1981; 52: 213-218.
- Herbotecnia. Marcela (*Achyroclines satureioides*). 2004 www.herbotecnia.com.ar
- Hnatyszyn O, Moscatelli V, Rondina R, Costa M, et al. Flavonoids from *Achyrocline satureioides* with relaxant effects on the smooth muscle of Guinea pig corpus cavernosum. *Phytomedicine*. 2004; 11: 366-369.
- Hoehne P. Plantas e Sustancias Vegetais Tóxicas e Medicinais. São Paulo: Graphicars, 1939; 306.
- Joray M, del Rollán M, Ruiz G, Palacios S, Carpinella M. Antibacterial activity of extracts from plants of central Argentina--isolation of an active principle from *Achyrocline satureioides*. *Planta Med*. 2011; 77: 95-100.
- Joray M, Palacios S, Carpinella M. Understanding the interactions between metabolites isolated from Achyrocline satureioides in relation to its antibacterial activity. *Phytomedicine*. 2013; 20(3-4):258-61.
- Kadanian C, Broussalis A, Miño J, López P, et al Hepatoprotective activity of *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. *Pharmacological Res*. 2002; 45:57-61.
- Kaloga M, Hansel R, Cybulski E. Isolation of a Kawa-Pyrone from *Achyrocline satureioides*. *Planta Med*. 1983; 48: 103-104.
- Krein A, Amaral K, Bassan V, Langeloh A. Estudo dos efeitos de extratos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. sobre a reprodução em ratas. En: Resúmenes del XIV Congreso de Plantas Medicinales de Brasil, Florianopolis. 1996; 115.
- Labuckas D, Maestri D, Grossi N, Zygadlo J. Essential oils of *Achyrocline satureioides*, *Achyrocline alata* and *Achyrocline tomentosa*. *Planta Medica* 1999; 65:184-186.
- Lamaty G, Menut C, Bessiere J, Schenkel E, et al. The chemical composition of some *Achyrocline satureioides* and *Achyrocline alata* oils from Brazil. *J Ess Oil Res*. 1991; 3: 317-321.
- Langeloh A, Schenkel E. Atividade antiespasmódica do extracto alcoólico de Marcela (*Achyrocline satureioides*) (Lam.) DC Compositae sobre a musculatura lisa genital de ratos. *Caderno de Farmacia* 1982; 1(1): 38-44.
- Leal P, Queiroga C, Rodríguez M, Montanari I, Meireles M. Global Yields, Chemical Compositions, and Antioxidant activities of extracts from *Achyrocline alata* and *Achyrocline satureioides*. *Pharmacogn Magaz* 2006; 2(7): 153-7.
- Lemos G, Oliveira, L. Antimicrobial activities of crude extracts of *Achyrocline satureioides* and *Piper aduncum*. *Actas del WOCMAP II*. Mendoza, Argentina, 1997.
- López P, Broussalis A, Rodríguez M, Coussio J, Ferraro G. Análisis de muestras comerciales de "Marcela" (*Achyrocline satureioides*). *Acta Farm Bonaerense* 1996; 15: 243-249.
- Lorenzo D, Atti-Seraffini L, Santos A, Frizzo X, et al. *Achyrocline satureioides* essential oils from Southern Brazil and Uruguay. *Planta Med*. 2000; 66: 476-477.
- Martínez Crovetto R. *Plantas Utilizadas en Medicina en el NO de Corrientes*. Tucumán (Argentina): Fundación Miguel Lillo, 1981.
- Matsunaga K, Sasaki S, Ohizumi Y. Excitatory and inhibitory effects of Paraguayan Medicinal Plants. *Equisetum giganteum*, *Acanthospermum australe*, *Allophylus edulis* and *Cordia salicifolia* on contraction of rabbit aorta and Guinea pig left atrium. *Nat Med*. 1997; 51(5): 478-481.
- Matsunaga K, Takahashi A, Ohizumi Y. Inhibitory action of Paraguayan Medicinal Plants on 5-lipoxygenase. *Nat Med*. 2000; 54 (3): 151-154.

- Mendes N, Queiroz R, Grande T, Dos Anjos A, et al. Screening of Asteraceae (Compositae) plant extracts for molluscidal activity. Mem Inst Oswaldo Cruz (Río de Janeiro). 1999; 94: 411-412.
- Mesquita A, Correa D, De Papua A, Guedes M, Gottlieb O. Flavonoids from four Compositae species. Phytochemistry 1986; 25: 1255-1256.
- Moreira J, Bohn L, Agnolin J. Macela: perfil da fração flavonóidica e atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*. J Brasil Fitomed 2007; 5(3): 169.
- Morquio A, Rivera-Megret F, Dajas F. Photoprotection by topical application of *Achyrocline satureoides* ('Marcela'). Phytother Res. 2005; 19: 486-90.
- Morton J. Folk-remedy plants and esophageal cancer in Coro, Venezuela. Morris Arobretem Bull. 1974; 25: 24-34.
- Morton J. Current folk remedies of northern Venezuela. QJ Crude Drug Res. 1975; 13: 97-121.
- Navarrete E. Plantas medicinales revelan su poder contra el herpes. Rev Dosis. Nov 1989.
- Oliveira Simoes C, Auler Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stehmann J. Plantas de Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul (Brasil): Ed. Da Universidade, UF, 1986.
- Osorio de Castro L, Chemale V. Plantas medicinais, condimentares e aromaticas. Guaiba (Brasil): Ed. Agropecuaria, 1995; 96.
- Parrillo S, Manini-Ríos J, Etcheverry S. Research on the use of medicinal plants in Montevideo. Acta Horticulturae 1999; 501:123-127.
- Pérez C, Anesini C. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by argentinean medicinal plants. Fitoterapia. 1994; 55: 169-172.
- Petenatti E, Nievas C, Petenatti M, Del Vitto L. Medicamentos Herbarios en el Centro-oeste Argentino, IV. "Marcelas" y "Vira-viras" en Muestras Comerciales. Acta Farm Bonaerense 2004; 23: 484-491.
- Poletti C, Duarte F, Lemos T, Simões C, et al. Avaliação da atividade central da *Achyrocline satureoides* no modelo de convulsão induzida por pentilenetetrazol em camundongos. FESBE. XVIIIº Reunión Anual de la Sociedad de Biología Experimental. Brasil, 2003. Abstract 12.143.
- Petrovick R, Knorst M. Characterization of a concentrated extract of *Achyrocline satureoides* as an intermediary product in the preparation of an ointment. Phytotherapy Res. 1991; 5: 237-238.
- Puhlmann J, Knaus U, Tubaro L, Schaffer W, Wagner H. Inmunologically active metallicion-containing polysaccharides of *Achyrocline satureoides*. Phytochemistry. 1992; 31: 2617-2621.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora Argentina Empleadas en la Medicina Popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 81.
- Retta D, López P, Gatusso M, Gatusso S, et al. Normalización farmacopeica de marcela (*Achyrocline satureoides*). Validación del método de cuantificación. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Sesión Control de Calidad. Buenos Aires, Argentina. 2008.
- Rivera Megret F, Gervaz E, Sere C, Dajas F. Estudio toxicológico del extracto acuoso de *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC. (Marcela). VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-32.
- Robinson W, Reinecke M, Abdel-Malek S, Jia Q, Chow S. Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. Proc of the Nat Acad of Sci. 1996; 93: 6326-6331.
- Rocha M, Fulgencio S, Rabetti A, Nicolau M, et al. Effects of hydroalcoholic extracts of *Portulaca pilosa* and *Achyrocline satureoides* on urinary sodium and potassium excretion. J Ethnopharmacol. 1994; 43: 179-183.
- Rojas De Arias A, Ferro E, Inchausti A, Escurra M, et al. Mutagenicity, insecticidal and trypanocidal activity of some Paraguayan Asteraceae. J Ethnopharmacol 1995; 45: 35-41.
- Ruffa M, Ferraro G, Wagner M, Calcagno M, et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. J Ethnopharmacol. 2002; 79: 335-339.
- Sabini MC, Escobar FM, Eugenio Tonn C, Matilde Zanon S, et al. Evaluation of antiviral activity of aqueous extracts from *Achyrocline satureoides* against Western equine encephalitis virus. Nat Prod Res. 2010; 7: 1-11.
- Sabini M, Cariddi L, Escobar F, Mañas F, Comini L, Reinoso E, Sutil SB, Acosta AC, Núñez Montoya S, Contigiani MS, Zanon SM, Sabini L. Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and apoptotic induction of an aqueous extract of *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC. Food Chem Toxicol. 2013; 60:463-70.
- Saggese D. Plantas medicinales de Argentina. Rosario: Antognazzi & Co, 1959; 189.
- Santin J, Lemos M, Klein Júnior L, Niero R, de Andrade S. Antiulcer effects of *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC (Asteraceae) (Marcela), a folk medicine plant, in different experimental models. J Ethnopharmacol 2010; 130(2): 334-9.
- Santos A, Ripio D, Nardi N, Basan V. Inmunomodulatory effect of *Achyrocline satureoides* (Lam.) D.C. aqueous extracts. Phytotherapy Res. 1999; 13: 65-66.

- Seiki Uchima A, Duarte M, Queiroga C. Avaliação do potencial antimicrobiano de *Achyrocline* sp. (Asteraceae). VII Congresso de Iniciação Científica. UNICAMP. Campinas, Brasil. 20-24 set 1999. Abstract P-6.
- Schiuma G. Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. Anales de Saipa. 1997; 15: 13-19.
- Schmeda Hirschmann G, Silva M. Actividad antibacteriana de *Achyrocline satureioides* DC. Publicación de la Facultad de Ciencias Químicas de Paraguay, Nº 4 1982.
- Simoes C. Antiinflammatory action of *Achyrocline satureioides* extracts applied topically. Fitoterapia. 1988; 59: 419-421.
- Simoes C. Estudo da atividade antiviral e das relações estrutura-atividade de substâncias naturais: sul do Brasil. Saponinas triterpenicas. Resúmenes de Tesis Doctorales, 1992. Caderno de Farmácia. 1994; 10: 31-32.
- Simoes C, Schenkel E, Bauer L, Langeloh A. Pharmacological investigations on *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., Compositae. J Ethnopharmacol. 1988; 22: 281-293.
- Simoes C, Falkenberg M, Auler Mentz L, Schenkel E, et al. Antiviral activity of South Brazilian medicinal plant extracts. Phytomedicine. 1999; 6: 205-214.
- Simoes C, Rech N, Lapa A. Investigação farmacológica do extrato aquoso de folhas / caules de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (Marcela). Caderno de Farmácia 1986; 1: 37-54.
- Simoes C, Ribeiro-Do-Valle R, Nicolau M, Hagemann B. Efeitos dos extractos de *A. satureioides* na musculatura lisa e na pressão arterial do rato. Annales do Congresso Nacional de Botânica. Comm 56, 1988.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 25.
- Van den Berghe D, Vlietnick A, Van Hoof I. En: Advances in Medical Plant Research. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlag, 1985; 47.
- Vargas V, Guidobono R, Henriquez J. Genotoxicity of plants extracts. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991; 86 Supl. 2: 67-70.
- Vargas V, Motta V, Leitao A, Henriquez J. Mutagenic and genotoxic effects of aqueous extracts of *Achyrocline satureioides* in prokaryotic organisms. Mutat Res. 1990; 240: 13-18.
- Velasco Negueruela A, Pérez Alonso M, Esenarro Abarca G. Medicinal plants from Pampallacta, an Andean community in Cuzco (Perú). Fitoterapia. 1995; 66: 447-461.
- Vecchio G, Moscatelli V, Castro J, Ferraro G, Acevedo C. Efectos de *Achyroclines satureioides* sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de rata. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract 3.
- Vitor R, Muniz D, Wille P, Hackl I, et al. Ação potencializadora da querçetina no aumento da permeabilidade vascular induzido pela substância P na bexiga de ratos conscientes. En: Resúmenes del XIV Congreso de Plantas Medicinales de Brasil, Florianópolis, 1996; 86.
- Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, et al. Immunostimulating polysaccharides (heteroglycans) of higher plants: preliminary communication. Arzneim-Forsch. 1984; 34: 659-661.
- Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, et al. Immunostimulating polysaccharides (heteroglycans) of higher plants. Arzneim-Forsch. 1985; 35: 1069-1075.
- Wannmacher I, Fuchs F, Paoli C, Gianlupi A, et al. Plants employed in the treatment of anxiety and insomnia: 1. An ethnopharmacological survey in Porto Alegre, Brazil. Fitoterapia. 1990; 61: 445-448.
- Wille P, Vitor R, Muniz D, Souza L, Nicolau M. Estudo do efeito potencializador da querçetina no extravasamento plasmático (EP) induzido pela substância P (SP) em tecidos inervados por neurônios peptidérgicos. En: Resúmenes del XIV Congreso de Plantas Medicinales de Brasil, Florianópolis, 1996; 87.
- Zani C, Chaves P, Queiroz R, De Oliveira A, et al. Brine shrimp lethality assay as a prescreening system for anti-*Trypanosoma cruzi* activity. Phytomedicine. 1995; 2: 47-50.
- Zanon S, Ceriatti F, Rovera M, Sabini L, Ramos B. Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Cor-doba, Argentina. Rev Latinoam Microbiol. 1999; 41: 59-62.
- Zardini E. Etnobotánica de Compuestas Argentinas con especial referencia a su uso farmacológico. Acta Farm Bonaerense 1984; 3: 77.

Mastuerzo

Nombre Científico: *Coronopus didymus* (L.) Smith.

Familia: Cruciferae (Brassicaceae).

Sinonimia: *Lepidium didymus* L.; *Senebiera didyma* (L.) Pers.; *S. pinnatifida* DC.; *S incisa* Willd.; *S. pectinata* DC.

Nombres populares:

Español: *mastuerzo, quimpe, quimpi, calachí, yerba del ciervo.*

Portugués: *mentruz, mastruço, mentruz-rasteiro, matruz-miúdo, mastruços-indios, erva-de-santa-maria, erva-vomiqueira, erva-formigueira.*

Inglés: *swinecress, lesser swine-cress.*

Otros: *huancara, pichicara* (Quechua) *senebière didyme* (Francia), *lappolina americana* (Italia).



Resumen

El mastuerzo (*Coronopus didymus* - Brassicaceae) es una maleza invasora de amplio uso medicinal en el continente americano. Las actividades colerética y antiinflamatoria han sido bien documentadas desde el punto de vista farmacológico, lo que convalida sus usos populares. La presencia de importantes cantidades de vitamina C hace apropiado su uso comestible en forma de ensaladas. Por otra parte, la presencia del flavonoide crisoeriol en sus hojas permite vislumbrar nuevos enfoques terapéuticos para esta especie, dada la versatilidad de actividades biológicas demostrada por este compuesto.

Summary

Swine-cress (*Coronopus didymus* - Brassicaceae) is an invasive weed also considered medicinal in several regions of the American continent. Choleretic and antiinflammatory activities claimed for this species have been validated from a pharmacological point of view, while the presence of high concentrations of vitamin C in the leaves have made swine-cress interesting to the field of nutrition. On the other hand, the presence of the flavonoid chrysoeriol in the leaves increases the therapeutic potential of this species, due to the wide range of biological activities that have been described for this compound.

Descripción botánica

Planta anual o bienal de hasta 40 cm de alto, de aroma fétido, raíz pivotante delgada; tallos ramificados desde la base, con ramas ascendentes, foliosas, a menudo onduladas; hojas bipinatisectas, muy divididas. Las basales en roseta, pecioladas; las superiores sésiles o muy cortamente pecioladas; lámina de 9-3 pares de segmentos pinatipartidos, cada uno con 2-7 lóbulos agudos, glabras en su mayoría o con algunos pelos en la base del pecíolo. Flores pequeñas, blanco-verdosas, de 0,6 mm de diámetro, dispuestas en pedicelos delgados, glabros o pubescentes; sépalos cóncavos, ovalados, terminados en punta, glabros, con uno o varios pelos largos en el dorso. Pétalos hialinos, elípticos, de 0,4 mm; estambres 2-4. Fruto indehiscente, conformado por silículas de 1,5 mm de alto por 2,5 mm de ancho, valvas redondeadas, obtusas, con rugosidad transversal. Semillas oblongo-subreniformes, 1 por lócu-

lo, castañas, surcadas, de 1,2 mm por 0,8 mm, con tegumento finamente alveolado (Cabrera, 1967; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende alrededor de 8 especies las cuales predominan en Sudamérica, aunque también se encuentran naturalizadas en otros continentes de clima templado (Cabrera, 1967). En Argentina *C. didymus* se encuentra ampliamente distribuida desde Jujuy hasta Tierra del Fuego, incluyendo Islas Malvinas. Debido a su carácter de maleza invasora, es frecuente en jardines, huertas, potreros, etc, prefiriendo suelos modificados (Ratera y Ratera, 1980).

Parte utilizada

La parte aérea, en especial las hojas.

Adulterantes

Prácticamente no existen. No obstante, se han realizado en Argentina estudios de control de calidad con el fin de determinar las características caulinares, foliares y reproductivas de *C. didymus* (Luján y Barboza, 1997). En Brasil también se conoce con el nombre de *mastroço* (*mastuerzo*) a *Chenopodium ambrosioides* var. *anthelminticum* (L.) A. Gray (Chenopodiaceae), lo cual puede traer confusiones, en especial en el sur de ese país (Abreu Matos, 2000).

Historia

Existen pocos datos sobre su uso en épocas antiguas. El nombre *quimpe* es una voz quechua, con la cual se identificaba la planta. Domínguez (1928) señaló las propiedades antiescorbúticas de esta especie. En el Paraguay del siglo XVIII, en su obra "La Medicina en el Paraguay Natural" (1948) el padre jesuita Sánchez Labrador hace mención del mastuerzo, diciendo que "*contiene esta planta mucha sal esencial, y óleo, y se juzga caliente, y seca casi en el cuarto grado (...). Aprovecha al estómago débil por causa fría, y al molestado de flatos. Sirve en la tos, molida con alumbre mitiga los dolores de muelas, y quita los tumores, y dolores, aun los que provienen de calor; porque resuelve el humor, que los causa, si se mezcla con medicamentos frescos. Cura las llagas inflamadas*".

Usos etnomedicinales

Muy utilizada en la Argentina como medicinal. Se emplean popularmente las hojas en infusión como digestivo, amargo, antiinflamatorio, antiescorbútico, estimulante y para tratamiento de fiebres intermitentes, afecciones bucofaríngeas y paludismo. El jugo es usado como vulnerario, contra el cáncer, hemorroides y gangrena (Andersen *et al.*, 1997; Fusco *et al.*, 1999; Fusco *et al.*, 2000). Di Lullo, citado por Marzocca (1997), hace referencia al uso de las raíces en Santiago del Estero como infusión para lavajes hemorroidales. En dicha provincia también se emplea la infusión por vía interna para tratar neumonías y pleuresías, en tanto por vía externa sería útil para madurar forúnculos y granos.

Venator (1952) señala el uso del macerado en agua de las hojas como colutorio en casos de odontalgias, encías débiles y piorrea. En la provincia de Salta utilizan la parte aérea en decocción para tratar tos, resfrío, gastritis y trastornos urinarios. La decocción de la corteza se emplea internamente para mejorar la función hepática y por vía externa en afecciones cutáneas. En casos de fiebre se aplican las hojas directamente sobre la frente (Pochettino y Martínez, 1998). Otros usos recopilados para la especie han sido obtenidos en Hernández en la

provincia de Buenos Aires, y refieren a la actividad antiespasmódica, depurativa y vulneraria (Pochettino *et al.*, 1997).

Con respecto al uso medicinal del mastuerzo en otras regiones, existen referencias que en Hawaii se emplean las hojas contra el asma, bronquitis y enfisema, mientras que el jugo de las hojas se aplica en casos de tumores de piel y gangrena (Soraru y Bandoni, 1978). En Brasil se emplea internamente como antiescorbútica, expectorante de vías respiratorias, digestiva, colerética, antianémica e hipoglucemiantes. Por vía externa como analgésica, antiinflamatoria, cicatrizante de heridas y úlceras, expectorante (cataplasma en región pectoral), etc (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

Otros usos

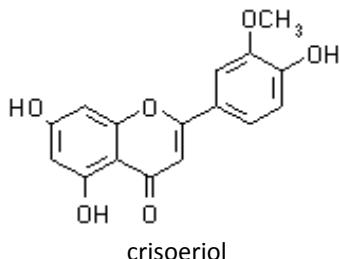
Las hojas se comen en ensalada.

Composición química

Tallos foliares: aceite esencial rico en componentes sulfurados, entre los que destacan el *senevol* (glucósido que se descompone en *cianuro de bencilo*), *isotiocianatos* y *sulfuro de metilbencilo* (Fester *et al.*, 1961). Un análisis más actualizado del aceite esencial realizado mediante cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas reveló entre otros, la presencia de *bencilmercaptano*, *bencenoacetonitrilo*, *disulfuro de bencilo*, *trisulfuro de bencilo* e *hidrocarburos de alto peso molecular* (Lizarraga *et al.*, 2009).

Hojas: Aplicando sobre la planta total la técnica de extracción con solventes de polaridad creciente, en la fracción extraída con n-hexano se aislaron tres esteroles (β -sitosterol, estigmasterol y campesterol) y ácido oleanólico; en la fracción extraída con acetato de etilo se aislaron tres flavonoides con estructura de genina (*quercetina*, *kampferol* e *isoramnetina*); en la fracción extraída con diclorometano se aisló un flavonoide con estructura de genina (*ramnetina*); finalmente en la fracción extraída con metanol se aislaron cuatro flavonoides con estructura de heterósidos (*isoramnetina-3-O-galactósido*, *luteolina-7-O-glucósido*, *luteolina-7-O-rutinósido* y *apigenina-7-O-glucósido*) (Fusco *et al.*, 2000).

A partir del extracto de éter de petróleo se aisló el β -sitosterol. En la fracción alcaloídica se halló *sina-pina*, como cloruro, base de amonio cuaternaria frecuentemente presente en esta familia botánica (Ruiz *et al.*, 1989). También se menciona la presencia del flavonoide: *crisoeriol* y su glucósido, el *crisoeriol-6-O-acetyl-4'8-D-glucósido* (Mishra *et al.*, 2003). Otros compuestos identificados: *vitamina C*, *saponinas* y *esteroïdes* (López de Ruiz *et al.*, 1993).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento las actividades colerética, antioxidante, antiinflamatoria y antiviral demostrada por esta especie, permiten sustentar algunos de sus empleos populares. A continuación se detallan los trabajos realizados en estas áreas.

Actividad colerética: Con el objeto de evaluar la acción del *mastuerzo* sobre la función biliar, se estudió el efecto de un extracto acuoso elaborado a partir de la planta total (5% y 10%) en ratas con canalización de colédoco, observándose en ambas concentraciones una evacuación biliar similar a la producida por *ácido taurocólico* (droga de referencia), sumado ello a un incremento moderado en la motilidad intestinal. De acuerdo a estos resultados los autores consideran que podría justificarse el empleo popular de esta especie como digestiva y eupeptica (Sosa et al, 2000).

Actividad antimicrobiana: El extracto metanólico de la parte aérea de *C. didymus* no demostró actividad *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* (Coelho de Souza et al, 2004). A nivel viral, un extracto de *C. didymus* mostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a los virus de la diarrea bovina (tipo 1), herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1) y virus de la influenza tipo A. En cambio, no demostró actividad frente al virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 (Ruffa et al., 2004). El flavonoide *cresoeriol* tampoco demostró actividad inhibitoria frente al *Tripanosoma cruzi* (Grael et al., 2000). En lo que respecta al control de plagas, el extracto metanólico elaborado con diferentes partes de la planta demostró *in vitro* efectos inhibitorios sobre el desarrollo de *Sclerotium rolfsii*, un fitopatógeno que afecta a más de 500 especies de plantas (Iqbal y Javaid, 2011). En relación a este hongo, una fracción del extracto metanólico logró una CIM = 15.62 µg/ml, en comparación con la CIM = 7.81 µg/ml, requerido por el fungicida convencional mencozeb (Iqbal y Javaid, 2012).

Actividad antioxidante: Tanto el *cresoeriol* como su glucósido, demostraron propiedades antioxidantes *in vitro*. Al respecto, el *cresoeriol* demostró una acción inhibidora de la lipoperoxidación inducida por radiaciones gamma y *hierro*, como así también la producción enzimática de aniones superóxido (Misra et al., 2003; Prabhakar et al., 2006b), todo lo cual indicaría su importancia como agente antioxidante. El extracto acuoso de la planta entera también demostró propiedades atrapadoras de radicales libres en un sistema de DPPH y superóxido. En dicha actividad jugarían un papel muy importante los *flavonoides*, *saponinas* y *taninos* (Mantena et al., 2005; Prabhakar et al., 2006a).

En otro ensayo de actividad antioxidante usando el sistema de β-caroteno/ácido linoleico, se demostró una mayor actividad para los extractos clorofórmicos y metanólicos en comparación al antioxidante sintético BHT. Mientras que la actividad antirradicalar usando método del DPPH del extracto metanólico, fue 50 veces menor que el BHT (Lizarraga et al, 2008).

Otras acciones de interés: El alto tenor en *ácido ascórbico* de las hojas hace del *mastuerzo* un elemento interesante para ser incorporado en ensaladas como reforzamiento inmunológico. Asimismo, el flavonoide *cresoeriol*, presente también en otras especies, posee diversas actividades biológicas en forma aislada o puro. Por ejemplo, demostró propiedades antiinflamatorias en el modelo de edema auricular en ratón inducido por *12-O-tetradecanoil-forbol-13-acetato* (Schinella et al., 1998), actividad anticomplementaria (Pieroni et al, 1996) y actividad inhibitoria del metabolismo del carcinógeno *benzopireno* en cultivos de células de hámster (Liu et al., 1992). También se comprobó que el extracto acuoso de la planta entera de *mastuerzo* ejerce un efecto antialérgico, antipirético y hepatoprotector en dosis de 200-400 mg/kg en ratas (Mantena et al., 2005). Recientemente un estudio *in vivo* demostró que el extracto reduce la inflamación plantar inducida con en ratones utilizando diversos agentes pro-inflamatorios: *caragenina*, *bradiquinina*, *histamina*, *substancia P*, *dextrano* y *prostaglandina*. Los resultados indican que el mecanismo de acción estaría dado por la inhibición de dichos agentes así como también de las enzimas *adenosina deamidasa* y *mieloperoxidasa* (Busnardo et al., 2010).

Toxicología - Efectos adversos

La manipulación de la planta puede generar dermatitis de contacto. Los *bencilisotiocianatos* pueden pasar a leche materna según lo observado en el ganado vacuno (Park, 1965). Por otro lado, el flavonoide *cresoeriol* ha demostrado mutagenicidad leve en

el test de *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-100 (Nagao et al, 1981).

Se realizó un estudio para determinar la toxicidad y la bioactividad de alcaloides totales extraídos de *Coronopus dydimus*. Los estudios de toxicidad aguda se realizaron con lombrices *Eisenia andrei* según normas OCDE (1984) y los ensayos para determinar bioactividad con *Artemia salina*. En la mezcla de alcaloides se determinó una DL50=3,498 mg/ml para *Eisenia andrei* a los 7 días de iniciado el ensayo. Se clasifica toxicológicamente como “moderadamente tóxica” con tendencia hacia la clasificación “no tóxica”. Se determinó una CE50 = 773,69 ppm para *Artemia salina* a las 24 hs de iniciada la prueba (Ponce et al., 2007).

Contraindicaciones

La seguridad de esta especie no ha sido debidamente documentada en el embarazo y lactancia, por lo que se recomienda abstenerse de su indicación en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Infusión: Al 20 por mil empleándose las hojas (Marzocca, 1997). Según Lobo Franco (1998), se preparan 10 g de hojas por litro de agua. Se aconsejan 2-3 tazas diarias.

Vía Externa: 50 g/l (hojas) como colutorio o aplicación externa (Venator, 1952).

Referencias

- Abreu Matos F. Plantas Medicinais. 2 ed. Fortaleza (Brasil): Imprensa Universitária, UFC, 2000.
- Andersen A, Carossio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la Provincia de San Luis. Anales de Saipa. 1997; 15: 217-227.
- Busnardo T, Padoani C, Mora T, Biavatti M, et al. Anti-inflammatory evaluation of *Coronopus didymus* in the pleurisy and paw oedema models in mice. J Ethnopharmacol. 2010; 128: 519-25.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo III. Buenos Aires: Colección INTA, 1967.
- Coelho de Souza G, Haas A, von Poser G, Schapoval E, Elisabetsky E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. J Ethnopharmacol. 2004; 90: 135-143.
- Fester G, Martinuzzi E, Retamar J, Ricciardi A. Aceites esenciales de la República Argentina. Acad Nac Cs (Córdoba). Nº 35 1961.
- Fusco M del R, Sosa A, López de Ruiz, Ruiz S. Aislamiento de flavonoides del *Coronopus didymus* SM. (Brassicaceae). 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-55.
- Fusco M del R, Sosa A, López de Ruiz, Ruiz S. Aislamiento de esteroles, ácido oleánico y flavonoides de *C. didymus*. Acta Farm Boriaeris 2000; 19 (4): 273-6.
- Graef C, Vichnewski W, Souza G, Lopes J, et al. A study of the trypanocidal and analgesic properties from *Lychnophora granmongolense* (Duarte) Semir & Leitao Filho. Phytotherapy Res. 2000; 14: 203-206.
- Iqbal D, Javaid A. Bioassays guided fractionation of *Coronopus didymus* for its antifungal activity against Sclerotium rolfsii. Nat Prod Res Oct 18 2011. [Epub ahead of print]
- Iqbal D, Javaid A. Bioassays guided fractionation of *Coronopus didymus* for its antifungal activity against Sclerotium rolfsii. Nat Prod Res. 2012; 26(17):1638-44.
- Liu Y, Ho D, Cassady J, Cook V, Baird W. Isolation of potential cancer chemopreventive agents from *Eriodictyon californicum*. J Nat Prod. 1992; 55: 357-363.
- Lizarraga E, Merep P, Perotti M, Catalán C. Volatiles compounds and antioxidant activity of different extracts from *Coronopus didymus*. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2008.
- Lobo Franco L. As Sensacionais 50 Plantas Medicinais. Curitiba (Brasil): O Naturalista, 1998.
- López de Ruiz R, Fusco M, Sosa A, Ruiz S. Aislamiento de un glicósido flavonoide y de una saponina de mastuerzo. Acta Farm Bonarense. 1993; 12: 101-104.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas medicinais no Brasil. Nativas e exóticas. San Pablo, Brasil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.
- Luján M, Barboza G. Control de calidad en hierbas medicinales de Argentina. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-453.
- Mantena S, Mutualik S, Srinivasa H, Subramanian G, et al. Antiallergic, antipyretic, hypoglycemic and hepatoprotective effects of aqueous extract of *Coronopus didymus* L. Biol Pharm Bull. 2005; 28: 468-472.

- Marzocca A. *Vademecum de Malezas de Argentina. Indígenas y Exóticas*. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1967.
- Mishra B, Priyadarsini K, Kumar M, Unnikrishnan M, Mohan H. Effect of O-glycosylation on the antioxidant activity and free radical reactions of a plant flavonoid chrysoeriol. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11: 2677-2685.
- Nagao M, Morita N, Yahagi T, Shimizu M, et al. Mutagenicities of 61 flavonoids and 11 related compounds. *Environ Mutagen*. 1981; 3: 401-419.
- Park R. Benzyl thiocyanate taint in the milk of dairy cattle ingesting *Coronopus didymus* Sm. *Nature*. 1965; 207 (997): 640.
- Pieroni A, Heimler D, Pieters L, van Poel B, Vlietinck A. In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie*. 1996; 51: 765-768.
- Pochettino M, Martínez M, Itten B, Zucaro M. Las plantas medicinales como recurso terapéutico en Hernández, provincia de Buenos Aires. *Parodiana*. 1997; 10: 141-152.
- Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina: estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos, Provincia de Salta, Argentina. En: *Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina*. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998; 55-86.
- Ponce R, Cabana M, Vaira M, Giunta C. Bioassays to determine toxicity and bioactivity of Alcaloids in *Coronopus dydimus*. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromaticas* 2007; 6 (5): 268-9.
- Prabhakar K, Veeresh V, Vipan K, Sudheer M, et al. Bioactivity-guided fractionation of *Coronopus didymus*: A free radical scavenging perspective. *Phytomedicine*. 2006a; 13: 591-5.
- Prabhakar K, Veerapur V, Parihar K, Priyadarsini K, et al. Evaluation and optimization of radioprotective activity of *Coronopus didymus* Linn. in gamma-irradiated mice. *Int J Radiat Biol*. 2006b; 82: 525-36.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Ruffa M, Wagner M, Suriano M, Vicente C, et al. Inhibitory effect of medicinal herbs against RNA and DNA viruses. *Antivir Chem Chemother*. 2004; 15: 153-159.
- Ruiz R, Fusco M, Rapisarda A, Sosa A, Ruiz S. Estudio fitoquímico del mastuerzo (*Coronopus didymus*). *Acta Farm Bonaerense*. 1989; 8 (3): 171-3.
- Sánchez Labrador J. *La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)"*. Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948; 337.
- Schinella G, Giner R, Recio M, Mordujovich de Buschiazzo P, et al. Anti-inflammatory effects of South American Tanacetum vulgare. *J Pharm Pharmacol*. 1998; 50: 1069-1074.
- Soraru S, Bandoni A. *Plantas de la Medicina Popular Argentina*. Buenos Aires: Albatros, 1978.
- Sosa A, López de Ruiz R, Fusco M, Barcia C, et al. Estudio farmacológico preliminar de infusiones de *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist y de *Coronopus didymus* SM. Primer Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000. Abstract P-157.
- Venator C. Flora cordobesa. Plantas medicinales, aromáticas y tintóreas de la Provincia de Córdoba. Tomo I. Córdoba: Flor del Inca, 1952.

Milhombres

Nombre Científico: *Aristolochia triangularis* (Cham.).

Familia: Aristolochiaceae.

Sinonimia: *Howardia triangularis* (Cham.) Klotzsch.

Nombres populares:

Español: *milhombres, isipó milhombres, patito, flor de patito, pipa de holandés, buche de pavo, liana de agua.*

Portugués: *caçau, cipó mil homens, mil homens do Rio Grande do Sul, jarrinha concha, jarrinha triangular, cipó jarrinha, cipó-de-culebra, angelicó.*

Inglés: *birthwort*

Guarani: *ipé mi, caruguá.*



Resumen

Aristolochia triangularis (Aristolochiaceas) es una enredadera distribuida en el noreste de Argentina, Uruguay, Paraguay y región meridional de Brasil (Rio Grande do Sul), siendo conocida con el nombre de milhombres. Al igual que la mayoría de las especies del género, está recomendada popularmente para combatir picaduras o venenos de serpientes (alexifármaco), aunque también se la utiliza en el tratamiento de otras enfermedades. Si bien no se realizaron estudios farmacológicos de importancia, vale la pena destacar algunos resultados in vitro en cuanto a las propiedades citotóxicas y antitumorales del extracto, los cuales la convierten en una especie de interés en el ámbito de la oncología experimental. No obstante, es importante destacar que la presencia de ácido aristolóquico, de comprobada toxicidad, indica que su uso por vía interna no sería recomendable.

Summary

Aristolochia triangularis (Aristolochiaceae), commonly known as milhombres, is a vine that can be found in Northeastern Argentina, Uruguay, Paraguay, and Southern Brazil (Rio Grande do Sul). As in the case of many other species of this genus, milhombres is popularly used as a treatment for snakebite, although many other medicinal uses have been attributed to this plant. Although there are no relevant pharmacological studies, it is important to note that some in vitro investigations have shown cytotoxic and antitumour activity in the extracts, suggesting that this species could be of some interest to experimental oncology. However, the presence of aristolochic acid, a toxic compound to man, indicates that the internal use of milhombres should not be recommended.

Descripción botánica

Se trata de una enredadera rizomatosa glabra, caracterizada por presentar hojas alternas verdes, de forma triangular y base cordada, palmatinervas, con 3-4 nervaduras principales, de 5-13 cm de largo por 4,5-9 cm de ancho; tallo con corteza gruesa, arrugada y estriada; flores solitarias, axilares, cigomorfas, de 4 cm de longitud, perigonio con base ventricosa y tubo infundibuliforme, labio único, cremoso, con manchas y retículo purpúreo. La floración ocurre en el verano. El fruto (de aparición otoñal) es una cápsula hexagonal de aproximadamente 2 cm de longitud, con semillas achadas y oscuras en su interior (Cabrera, 1967; Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

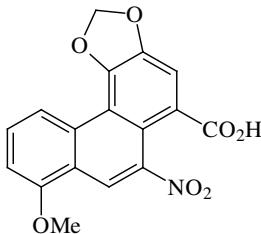
El género *Aristolochia* comprende unas 300 especies originarias de las regiones templadas de ambos hemisferios. *Aristolochia triangularis* es una especie distribuida en el noreste de Argentina (llegando en el litoral hasta la isla Martín García), Uruguay, Paraguay y región meridional de Brasil (Rio Grande do Sul). Suele habitar bosques húmedos ribereños (Cabrera, 1967; Lahitte et al., 1998).

Parte utilizada

Por lo general se utilizan la corteza, tallo y el rizoma.

Historia

El nombre genérico deriva del griego *Aristos* = *excelente*, y *locheia*=*parto*, debido a las propiedades atribuidas a esta planta en la antigüedad para facilitar el parto. En tanto *triangularis* hace referencia a la forma triangular de sus hojas. Marcus (1843) y Parodi (1881) señalaron las propiedades como alexifármaco de la decocción de la raíz, atribuidas por los indios Guaranés.



ácido aristolóquico

Usos etnomedicinales

Los rizomas machacados en cocimiento interno se emplean para tratar gota, artritis, cálculos renales, sífilis y gonorrea. En menor medida como estimulante, digestivo, anticonceptivo, diurético, sudorífico y astringente. Los tallos también se emplean en forma de decocción como diurético, antirreumático y depurativo. La mayoría de las especies del género *Aristolochia* son recomendadas popularmente para combatir picaduras o venenos de serpientes (alexifármaco). En forma de cataplasma se indica en casos de mordeduras de animales, úlceras y llagas (Quiroga *et al.*, 2004; Ratera y Ratera, 1980; Toursarkissian, 1980). En Brasil tiene indicación de uso oral como antihelmíntica, antiespasmódica, sedante (especialmente en casos de histeria), emenagoga y antipirética (Lorenzi y Abreu Matos, 1992). También se señalan usos como aperitiva-orexígena, antifebril, en clorosis y como estimulante del bazo, corazón y riñones (Buttura, 2003). En Paraguay la infusión o decocción de los tallos es empleada como abortiva (Basualdo y Soria, 1996; Muller, 1997).

Otros usos

Además de su importancia medicinal, la planta se cultiva como ornamental.

Composición química

Raíz y tallo: Se aislaron varios lignanos, entre ellos 3,4-dimetoxi-3,4-desmetilendoxicubebina (Rucker y Langmann, 1978), cubebina, desmetilendioxina, α y β -cubebinas, hinokinina, galbaciña, desmetilendoxi-hinokinina. Además de algunos sesquiterpenos (nerolidol, R-transnerolidol, α -ylangeno, α -copaeno, γ -elemeno), diterpenos (entkaurenol, kaureno, entkaureno, ácido kaurenoico, 17-epoxikaureno, entkaurano), esteroides, y neolignanos (Rucker *et al.*, 1981). También gomas, resinas, taninos, saponinas, estigmastenediona, aceite esencial, aristoloquina (alcaloide), ácido aristolóquico, alantoína, peroxidasas (Quiroga *et al.*, 2004).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien *A. triangularis* es una especie bastante empleada a nivel popular como antirreumática y alexifármaco, la presencia de **ácido aristolóquico** entre sus componentes químicos haría inconveniente su empleo por vía interna. La constatación de actividad citotóxica experimental abre las puertas para futuros ensayos en el área oncológica. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Oncología experimental: El extracto acuoso de la corteza demostró propiedades antimitóticas en cultivos de células vegetales. En ese sentido, la decocción de 25 g/l de corteza y ramas de *A. triangularis* demostró reducir el índice mitótico de manera significativa en el test de *Allium cepa* (Amat *et al.*, 2002; Schwartzman, 1995). Los extractos metanólico y diclorometánico de *A. triangularis* presentaron efecto citotóxico en el ensayo de *Artemia salina*, con una LC₅₀ de 196 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Asimismo, en el ensayo sobre tumoraciones en discos de papa, ambos extractos evidenciaron una inhibición del crecimiento del orden del 94 y 89%, respectivamente (Mongelli *et al.*, 1996). Un estudio posterior tomando el mismo modelo determinó la presencia de compuestos citotóxicos frente a células KB con una ED₅₀ = 47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Mongelli *et al.*, 2000).

Otras acciones de interés: El extracto acuoso de la raíz inhibe de manera significativa el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus*. En cambio, el extracto etanólico de la planta no evidenció actividad inhibitoria frente al virus Herpes simplex (García *et al.*, 1990). También se observó actividad fungistática en el extracto (Ferrao *et al.*, 2002).

Toxicología - Efectos adversos

Estudios realizados en animales evidenciaron efectos tóxicos y carcinogénicos del **ácido aristolóquico** (De Smet *et al.*, 1997; Gupta, 1995). En efecto, este ácido se comporta como un agente nefrotóxico

cuando es administrado a ratas luego de una dosis intragástrica de 10-50 ó 100 mg/k. Las lesiones renales (necrosis del epitelio tubular) aparecen hacia el tercer día de administración (Mengs *et al.*, 1993). Si bien no se reportaron casos de toxicidad humana atribuibles a *A. triangularis*, la presencia de *ácido aristolóquico* en esta especie hace peligroso su empleo interno, en especial en el largo plazo, ya que uno de sus usos recomendados es en enfermedades reumáticas, lo cual implica *a priori*, una toma del producto durante varias semanas consecutivas. En humanos se detectaron casos de nefrotoxicidad en alrededor de 70 individuos belgas que estaban consumiendo un preparado herbal adelgazante de origen chino que contenía en su etiqueta las especies *Stephania tetrandra* y *Magnolia officinalis*, pero que en su interior estaba adulterado con *Aristolochia fangchi*. El daño histológico que revelaron las biopsias de 35 pacientes que requirieron trasplante, demostró fibrosis intersticial, atrofia y ruptura de túbulos (Vanherwegen *et al.*, 1993; Van Ypersele *et al.*, 1995). En principio, en el mecanismo de generación de la fibrosis intersticial intervendrían elementos inmunológicos, según se desprende del retraso observado en la progresión del cuadro tóxico tras la administración de prednisolona (Vanherwegen *et al.*, 1996).

Contraindicaciones

Insuficiencia renal, embarazo, lactancia y niños. Cualquier otro uso debe ser consultado con el médico.

Status legal

La Farmacopea Mexicana hace referencia únicamente a *Aristolochia odoratissima*, una especie muy emparentada, reconociéndole propiedades contra las mordeduras de serpientes, alacranes y demás animales ponzoñosos (Martínez, 1996). En las primeras Farmacopeas del Brasil (1926, 1929) fueron inscriptas *Aristolochia reticulata* Nutt., *Aristolochia serpentaria* L. y *Aristolochia cymbifera* Martius. Actualmente están todas ellas en revisión, extendiéndose ese criterio al resto de la familia *Aristolochiaceae*. La Secretaría de Estado de Salud de Río de Janeiro (Brasil), resolvió contraindicar el uso de *Aristolochia triangularis* durante el embarazo (SES, 2002). En Argentina, el género *Aristolochia* (incluyendo todas las especies) figuran en el anexo I de la Disposición nº 1788, no pudiéndose incorporar su registro como suplemento dietario (ANMAT, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

No se han documentado formas galénicas confiables para la prescripción oral de esta especie.

Decocción: 30 g/l de la raíz, para aplicación externa en casos de prurito, eczemas, dermatitis (Lifchitz, 1974).

Infusión: 20 g/l (dosificación de la Farmacopea Mexicana para *Aristolochia odoratissima*, una especie muy emparentada con *A. triangularis*).

Referencias

- Alves D. Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestación y Lactancia. *Fitociencia*. 1999; 3: 12-13.
- Amat A, Yajía M, González C, Lorca G. Evaluation of cytological parameters induced by aqueous extracts of seven plants used as antihyperntesive agents in Argentine folk medicine. *Acta Farm Bonaer*. 2002; 21: 37-42.
- Ambros M, De Siqueira N. Phytochemical study of *Aristolochia triangularis*. *Rev Brasil Farm*. 1971; 52: 125-129.
- Ambros M, De Siqueira N. Aristolochic acid in *Aristolochia triangularis*. *Rev Brasil Farm*. 1971; 52: 61-63.
- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología). Disposición Nº 1788/00. Anexo 1. Boletín Oficial Nº 29.389, 2001.
- Basualdo I, Soria N. Plantas aromáticas de la medicina folklórica paraguaya. *Anales de Saipa*. 1996; 14: 57-62.
- Buttura E. Plantas Medicinais do Oeste Paranaense. Itaipú-Binacional (Brasil), 2003.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Piperáceas a leguminosas. Tomo III. Buenos Aires: INTA, 1967; 47.
- De Smet P, Keller K, Hänsel R, Chandler R. *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Stuttgart: Springer-Verlag, 1997; (II): 230-1.
- Ferrao M, Back D, Corbellini V. Avaliação das potencialidades funsistáticas de extratos da *Aristolochia triangularis* empregando PCA e PLS. En: 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas - MG. Livro de Resumos da 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- García G, Campos R, De Torres R, Broussalis R, et al. Antiherpetic activity of some Argentine medicinal plants. *Fitoterapia*. 1990; 61: 542-546.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, 1995.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lifchitz A. Plantas Medicinales. Guía Práctica de Botánica Medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Lopes L, Bolzani V, Trevisán L. Lignans from Brazilian Aristolochiaceae. *Rev Latinamer Quim*. 1988; 19: 113-117.
- Lopes L, Bolzani V, Trevisan L, Grigolli T. Terpenes from *Aristolochia triangularis*. *Phytochemistry*. 1990; 29: 660-662.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. Instituto Plantarum de Estudos da Flora. San Pablo (Brasil), 1990; 77-78.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. 7 reimp. Distrito Federal (México): Botas, 1996.
- Mengs U, Stotzem C. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an exemple of nephrotoxicity testing in routine toxicology. *Arch Toxicol*. 1993; 67: 307-311.
- Mongelli E, Rodríguez Talou J, Desmarchelier C, Coussio J, Ciccia G. Crown gall tumour inhibition and interaction with DNA of three Argentine medicinal plants. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996. Abstract V-17.
- Mongelli E, Pampuro S, Coussio J, Salomón H, Ciccia G. Cytotoxic and DNA interaction activities of extracts from medicinal plants used in Argentina. *J Ethnopharmacol*. 2000; 71: 145-151.
- Müller P. Drogas y medicamentos de los indios Guaraní (Mbyá, Pai y Chiripá) en las regiones orientales de la selva del Paraguay. *Parodiana*. 1997; 10: 197-209.
- Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas medicinales del noroeste argentino. IV Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines "Ciudad de Oviedo". Actas 2004; 137-151.
- Ratera L, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Rucker G, Langmann B, De Siqueira N. Constituents of *Aristolochia triangularis*. *Planta Med*. 1981; 41: 143-149.
- Rucker G, Langmann B. 3,4-Dimethoxy-3,4-demethylenedioxcubebin, a new lignan from *Aristolochia triangularis*. *Tetrahedron Lett*. 1978; 457-458.
- Schwartzman J, Benítez Z, Moreno Azorero R. Acción citostática de una planta medicinal paraguaya con probable efecto abortivo: *Aristolochia triangularis*. *Rev Soc Cient*. 1975; 15: 27.
- SES. Secretaría de Estado de Salud (Río de Janeiro). Resolución Nº 1757 del 18 feb 2002.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vanherwegen J, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 1993; 341: 387-391.
- Vanherwegen J, Abramowicz D, Tielemans C, Dieperreux M. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 209-215.

Mistol

Nombre Científico: *Zizyphus mistol* Gris.

Familia: Rhamnaceae.

Sinonimia: *Zizyphus oblongifolius* S. Moore.; *Z. weberbauen* Pilq.

Nombres populares:

Español: *mistol, cuaresmillo, sacha mistol*.



Resumen

El mistol (*Zizyphus mistol* - Rhamnaceae) es una especie propia de los bosques del Parque Chaqueño, empleada tanto como planta medicinal y alimenticia. Si bien no todos sus empleos populares han podido ser constatados científicamente, existen informes farmacológicos *in vivo* que destacan los beneficios de las semillas de los frutos como quimioprotectoras del organismo frente a compuestos inductores carcinogénicos.

Summary

Zizyphus mistol (Rhamnaceae), also known locally as *mistol*, is a common tree in the dry forests of Northern Argentina. Several parts of this species are used as medicinal and edible, although none of its popular uses have been validated to date. Some pharmacological studies *in vivo* suggest, however, that the seeds may contain chemoprotective agents against induced carcinogenesis.

Descripción botánica

Árbol espinoso de 4-10 metros de altura, provisto de pequeñas ramas y brotes pubescentes, estípulas espinosas de hasta 1,5 cm de largo; hojas simples, alternas, cortamente pecioladas, subcoriáceas, ovadas u oval-redondeadas, glabras o levemente pubescentes, de hasta 3 cm de largo y 1,5 cm de ancho, obtusas o de base subcordada o subredondeada, trinervadas, con la nervadura central más notable; inflorescencias en cimas tomentosas, más largas que el pedicelo; flores pequeñas, verde-amarillentas, 5-meras; drupa carnosa, de hasta 1-1,5 cm de largo, color castaña al madurar. La floración ocurre en primavera-verano y fructifica en verano-otoño (Carrizo *et al.*, 1991; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende alrededor de 100 especies distribuidas en regiones tropicales y subtropicales del mundo. El hábitat de *Z. mistol* abarca el territorio del Paraguay y Argentina. En nuestro país crece en las provincias del noroeste hasta La Rioja, centro del país y litoral (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Se propaga por semillas. Esta especie es generalmente aprovechada a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres, aunque suelen encontrarse algunos ejemplares de cultivo.

Parte utilizada

Partes aéreas, frutos, tallos.

Historia

El nombre popular *mistol* ("mixto", "mezclado") se debe a que esta especie posee la albura clara y el duramen rojizo, razón por la cual quienes utilizan su madera, la consideran como una especie mixta entre el *quebracho colorado* (*Schinopsis quebracho-colorado*) y el *quebracho blanco* (*Aspidosperma quebracho-blanco*). Este vegetal es mencionado ya en 1784 por P. Martín Dobrizhoffer en su *Historia de Abipónibus equestris belicos aque Paraquariae natione*. Hieronymus (1882) citó la ingesta de los frutos como digestivo y antiespasmódico frente a cólicos hepáticos. Domínguez (1928) señalaba propiedades pectorales. Di Lullo (1929) refería que en

Santiago del Estero realizaban baños de agua de *mistol* para tratar enfermedades de piel, y la utilización de la cáscara del fruto contra los resfrios. También señala propiedades contra los desmayos y lipotimias, haciendo sahumerios con las hojas y echando el humo sobre la boca del paciente.

Usos etnomedicinales

A los frutos del *mistol* le atribuyen propiedades diuréticas. En infusión serían útiles para tratar afeciones hepáticas, especialmente cólicos biliares. En forma comestible tendrían propiedades expectorantes. Algunos señalan propiedades contra las picaduras o mordeduras de insectos o reptiles (Quiroga *et al.*, 2004; Ratera y Ratera, 1980). En Paraguay emplean la corteza en maceración (también se mencionan hojas y ramas foliáceas), siendo aplicada sobre el cuero cabelludo para tratar caspa (Mereles y Degen, 1997). La etnia Pilagá (provincia de Formosa) emplea la decocción de la corteza o de las hojas como abortivo (Filipov, 1997). Con las cenizas que rinde el incinerado de sus tallos se prepara en el Chaco una infusión, que se ingiere como emético. La decocción de sus hojas, junto con las de *Capparis tweediana* y las de *C. speciosa*, se bebe como té antidisentérico, contra el “empacho” y contra el “frío al estómago”. La decocción de sus hojas, junto con la parte aérea de *Pluchea spp.* y la de *Chenopodium ambrosioides*, se ingiere por té contra el “empacho” (Di Lullo, 1929; Scarpa G, 2002).

Otros usos

Los frutos son comestibles, y con ellos se preparan junto con harina de algarroba unas golosinas conocidas como “bolanchao” en Santiago del Estero, (Carrizo *et al.*, 1991). También preparan una especie de arrope similar al que hacen con el *chañar* (Boelke, 1989). La corteza del tronco y de la raíz se utiliza como jabón, dada su riqueza en *saponinas* (Ratera y Ratera, 1980). La madera es útil en la fabricación de mangos de palas.

Composición química

Corteza: *saponinas* (Domínguez, 1928) y trazas de *antraquinonas* (Chifa y Ricciardi, 1999).

Hojas: *flavonoides*, *saponinas* (Mendiondo *et al.*, 1973), *antraquinonas* (Chifa y Ricciardi, 1999).

Tallo: *antraquinonas* (Chifa y Ricciardi, 1999).

Raíz: *taninos*, *saponinas*, *peroxidadas*, *almidón*, *proteínas* y *cenizas* (Domínguez, 1928; Quiroga *et al.*, 2004).

Semillas: ricas en α -*linolénico* y ácido grasos poliinsaturados (Muñoz *et al.*, 1995).

Frutos: *almidón*, *azúcares* (Domínguez, 1928).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien existen muy pocos ensayos biológicos realizados con esta especie, estos son de singular importancia. Por ejemplo, se observó que en ratas alimentadas con aceite de semillas de *mistol* (5% de la dieta) existe una inhibición en la tumorogénesis gástrica inducida por *benzopirenos* (Silva *et al.*, 1995). También se observó una detención en la progresión y poder metastásico de adenocarcinoma mamario trasplantado (Muñoz *et al.*, 1995; 1999). Si bien la planta posee *antraquinonas* (como sucede con otras especies de la familia Rhamnaceae), hasta el momento no existen referencias con respecto a su actividad laxante o purgante. El extracto acuoso de los frutos mostró actividad antioxidante en dos modelos de generación de radicales libres en células sanguíneas inducido con cloranfenicol (Albrecht *et al.*, 2010). En tanto, el extracto etanólico del fruto exhibió efectos antioxidantes y protectores en células Vero frente a la nitrosilación ejercida por la toxina Shiga de *Escherichia coli*, responsable del Síndrome Urémico Hemolítico (Pellarín *et al.*, 2013; Virginia *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

No han sido documentados.

Contraindicaciones

Atento el tenor en *antraquinonas* de esta especie, sumado a informes etnofarmacológicos de uso popular como abortivo, se desaconseja su empleo durante el embarazo y lactancia.

Formas galénicas

Infusión: Las hojas se usan en la proporción de 40 g. por litro de agua, para lavar heridas (Burgstaller Chiriani, 1994).

Jarabe: Hojas 50 g., agua: 600 c.c., azúcar: 1 kg. Hervir todo y colar. Tomar 1 cucharada cada dos horas (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Albrecht C, Pellarin G, Rojas M, Albesa I, Eraso A. Beneficial effect of *Berberis buxifolia* Lam, *Ziziphus mistol* Griseb and *Prosopis alba* extracts on oxidative stress induced by chloramphenicol. Medicina (B Aires) 2010; 70: 65-70.
- Boelcke O. Plantas vasculares de Argentina. 2 reimp. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1989.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Carrizo J, Gómez S, Aceñolaza P. *Guía de Árboles del Jardín Botánico Miguel Lillo*. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1991.
- Chifa C, Ricciardi A. Antraquinonas en plantas empleadas en etnomedicina en Chaco. Trabajo presentado en el IX Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 13-17 sept 1999. Gramado, RS, Brasil.
- Di Lullo O. La Medicina popular de Santiago del Estero. Santiago del Estero: Talleres Gráficos El Federal, 1929.
- Domínguez J. Contribución a la materia Médica argentina. Buenos Aires:Facultad de Ciencias Médicas, 1928.
- Filipov A. La Farmacopea Natural en los Sistemas Terapéuticos de los Indígenas Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 35-74.
- Hieronymus J. Plantae Diaphoricae Florae Argentinae. Bol Acad Cs Córdoba. 1882; 4: 199-598.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Estudio fitoquímico de plantas indígenas argentinas. V. Rev Investig Agropec. 1973; 10: 137-141.
- Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal (Paraguay). Parodiana. 1997; 10: 75-89.
- Muñoz S, Silva R, Lamarque A, Guzmán C, Eynard A. Protective capability of dietary *Zizyphus mistol* seed oil, rich in 18:3, n-3, on the development of two murine mammary gland adenocarcinomas with high or low metastatic potential. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1995; 53: 135-138.
- Muñoz S, Piegari M, Guzman C, Eynard A. Differential effects of dietary *Oenothera biennis*, *Zizyphus mistol*, and corn oils, and essential fatty acid deficiency on the progression of a murine mammary gland adenocarcinoma. Nutrition. 1999; 15: 208-212.
- Pellarín M, Albrecht C, Rojas M, Aguilar J, Konigheim BS, Paraje M, Albesa I, Eraso A. Inhibition of cytotoxicity of Shiga toxin of *Escherichia coli* O157:H7 on vero cells by *Prosopis alba* Griseb (Fabaceae) and *Ziziphus mistol* Griseb (Rhamnaceae) extracts. J Food Prot. 2013;76(10):1733-9.
- Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas etnomedicinales del noroeste argentino. Actas del IV Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines. Ciudad de Oviedo, España. 5-7 nov 2004. Abstract P-137-151.
- Ratera E, Ratera L. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Scarpa G. Plantas empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. Dominguezia. 2002; 18: 36-45.
- Silva R, Muñoz S, Guzmán C, Eynard A, Eynard A. Effects of dietary n-3, n-6 and n-9 polyunsaturated fatty acids on benzo(a)pyrene-induced forestomach tumorigenesis in C57BL6J mice. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995; 53: 273-277.
- Virginia A, Claudia A, Soledad B, Gabriela O, Jorge E, Albesa I. Nitrosylation: an adverse factor in Uremic Hemolytic Syndrome. Antitoxin effect of *Ziziphus mistol* Griseb. Food Chem Toxicol. 2013; 56:381-6.

Molle

Nombre Científico: *Schinus terebinthifolius* Raddi.

Familia: Anacardiaceae.

Sinonimia: *Sacortheca bahiensis* Turcz; *Schinus aroeira* Vell. y 16 sinonimias más.

Nombres populares:

Español: *molle, chichita blanca, bálsamo de las Misiones* (Argentina, Paraguay), *turbinto* (Venezuela), *copal* (Cuba), *auca molle* (Perú), *pimentero del Brasil, cerezo de Navidad*.

Portugués: *aroeira, aroeira-vermelha, pimenta-rosa, aroeria-da-praia, aguaraíba, bálsamo, cabuí, coração-de-bugre, pimenta-do-reino do Brasil.*

Inglés: *pink pepper, pink berries, Brazil peppertree.*

Otros: *Pfeffer, rosa bereen* (alemán), *baies roses de Bourbon* (francés), *aguaraymi, aguará-my-ibá, yryvaja rembiu* (guaraní).



Resumen

El molle (*Schinus terebinthifolius*) es una especie de amplio uso en medicina popular no solo en Argentina, sino también en el resto de países de Latinoamérica. Las hojas han demostrado propiedades antimicrobianas importantes, así como algunos promisorios efectos antitumorales *in vitro*. La corteza posee propiedades cicatrizantes, siendo este uno de los usos más importantes.

Summary

*Brazil peppertree (Schinus terebinthifolius) is a widely used medicinal plant not only in Argentina but also in the rest of Latin America. The leaves have shown antimicrobial and *in vitro* antitumour activity while the bark is an effective wound healing agent, thus validating the popular use of the later.*

Descripción botánica

Árbol dioico, siempreverde, de pequeña talla, 5-10 m de altura, con la copa densa de color verde oscuro. Tronco corto de 30-60 metros de diámetro, a veces algo torcido, con la corteza oscura y fisurada. Ramaje abierto. Hojas imparipinnadas, de 8-12 cm de longitud, con 7-13 folíolos elípticos u obovados, siendo el terminal de mayor tamaño. Pecíolos cortos y alados, rojizos. Folíolos de margen algo aserrado o entero, color verde reluciente en el haz y mate en el envés. Flores pequeñas, verdosas, dispuestas en racimos axilares o terminales. Frutos rojizos de 2-3 mm de diámetro, dispuestos en racimos muy ornamentales. La floración en el sur de Brasil acontece de noviembre a marzo y fructifica inmediatamente (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

la provincia de Misiones, crece *S. terebinthifolius* var. *pohlyanus* Eng. (Amat y Yajía, 1998).

Agrotecnología de cultivo

La especie se multiplica por semillas. Es poco exigente, requiriendo algo de humedad en sus fases jóvenes. Ocionalmente necesita poda de formación para lograr una copa compacta y que no sea desgarbada. En la provincia de Mendoza se cultiva *S. terebinthifolius* var. *pohlyanus* Eng. (Roig, 2001).

Parte utilizada

Principalmente corteza, y en segunda instancia los frutos. En el caso de la corteza, lo usual es obtenerla desprovista de su parte suberosa más externa (líber), lo cual se conoce popularmente como entre-corteza (Abreu Matos, 2000).

Adulterantes

Existe desde hace unos años un fuerte incremento en la comercialización de esta especie con fines medicinales, lo cual ha motivado la aparición de algunos adulterantes. En virtud de ello reviste importancia

Distribución geográfica - Ecología

Es una especie americana de amplia distribución continental, abarcando desde Caribe y Venezuela hasta Argentina (noreste) y Brasil. En este último país abarca la Mata Atlántica desde Rio Grande do Norte hasta Rio Grande do Sul (Lorenzi e Abreu Matos, 2002). En

visualizar las características principales de la corteza. La misma se suele presentar comercialmente en forma de trozos rectos o ligeramente encurvados, de 5 cm de largo, por 3-5 cm de ancho y 3-5 mm de espesor, muy resistentes al quiebre. La superficie externa es rojiza o marrón claro, y la interna es rojizo-amarronada. Es muy suave al tacto. El sabor es astringente y el olor con características aromáticas. Desde un punto de vista histológico es importante observar la disposición de células corchosas, las células secretoras y las fibras. Cristales de oxalato de calcio han sido identificados (Kuei Ching & Myiake Kato, 1996).

Respecto a las cavidades secretoras de los frutos, presentan un epitelio multiestratificado que circunda el lumen pre-henchido por secreciones viscosas y por células epiteliales aisladas. Las cavidades secretoras se forman por esquizogénesis y se desarrollan por el proceso esquizo-lisígeno. Las secreciones en los frutos son eliminadas por mecanismos écrino y holócrino (Rodríguez Machado y Carmello Gurreiro, 2001).

En Brasil pueden existir confusiones con otras especies también denominadas popularmente "aroeiras", tal es el caso de *Myracrodroon urundeuva* (aroeiria-so-sertão). (Abreu Matos, 2000). Por otra parte, existen similitudes con otros miembros del género: *S. molle*; *S. areira*, etc. Macroscópicamente los folíolos pubescentes son un rasgo distintivo en *S. terebinthifolius* respecto a otras especies de *Schinus* (Viturro et al., 2005). A nivel culinario, se ha observado en algunos supermercados brasileños que esta especie suele emplearse como condimento adulterante de *Piper nigrum*. Lo mismo acontece en Estados Unidos (Pires et al., 2003).

Usos etnomedicinales

En Paraguay y litoral argentino se emplean los frutos en cocimiento como diuréticos, tónicos y antisépticos, en especial de vías urinarias. También como emenagogo, para combatir calambres y en uretritis. La gomoresina que contiene se emplea como antitusivo y expectorante. Las hojas se emplean en cocimiento para lavar heridas (Burgstaller Chiriani, 1994). En la provincia de Misiones la variedad *pohlyanus* se suele emplear por vía interna (corteza, hojas) en casos de tos y bronquitis (Amat y Yajía, 1998). En Brasil, la corteza se emplea externamente como cicatrizantes de heridas y úlceras debido a su poder astringente (Kuei Ching y Myiake Kato, 1996). En ese país también se emplean (principalmente el decocto de la corteza) como antirreumático, tónico, vulnerario, antitusivo, antidiarreico, antineurálgico y para el abordaje de enfermedades cutáneas (Correa, 1978; Fonseca de Sena et al., 2001). En la región del Valle del Ribeira (Brasil) se emplea el ma-

cerado de las hojas en aguardiente, como cicatrizante y analgésico externo. La infusión de las hojas también se emplea (internamente) contra el reumatismo. En tanto la masticación de las hojas frescas la recomiendan contra gingivitis y aftas (Di Stassi e Hiruma Lima, 2002).

El decocto de la corteza es utilizado por las mujeres en forma de baños de asiento (por varios días) después del parto atribuyéndosele propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes y antihemorrágicas. En toma interna para aliviar procesos hemoptoicos, infecciones urinarias y hemorragias uterinas. Las hojas y frutos adicionadas al agua se emplean para el lavado de heridas y úlceras. Los frutos en decocción (vía intrna) para aliviar gastritis. El decocto de la corteza se recomienda en forma de gárgaras y buches en casos de gingivitis y aftas (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

La tintura (corteza) se recomienda por vía oral en casos de gastritis (una semana de tratamiento) y úlceras gástricas (3 semanas de tratamiento). En tratamientos de cervicovaginitis y cervicitis se recomiendan gasas embebidas en la tintura, dejando en contacto al menos dos horas (máximo 24 horas) en la zona inflamada. Existen cremas al respecto para estos fines (Abreu Matos, 2000).

Otros usos

Se utiliza como árbol de alineación y en jardines. Por su escaso porte es adecuado para aceras no muy anchas. El fruto es comestible y se emplea como condimento de carnes, aves y peces (Pires et al., 2003). La madera se emplea para carbón y leña (Di Stassi e Hiruma Lima, 2002).

Historia

El término *Schinus* deriva del griego y significa *lentisco*, en alusión a un pequeño árbol muy similar y perteneciente a esta misma familia. Para otros, el nombre genérico significa "cortaduras" en relación a las grietas que presenta el fruto. En tanto *terebinthifolius*, significa "como hoja de terebinto", otra especie de esta misma familia: *Pistacia terebinthus*.

Composición química

Corteza: taninos (de tipo catéquico, en altas concentraciones), terpenoides, flavonoides, saponinas y otros compuestos polifenólicos de los cuales destaca la *isoquerçitrina* (Campelo y Marsaioli, 1974; Santos et al., 1986; Kuei Ching & Myiake Kato, 1996). La concentración de compuestos fenólicos resultó mayor en las colectas realizadas en primavera y verano (Atti Serafini et al., 2004) y en los extractos obtenidos con metanol y agua (Ramos da Silva et al., 2012).

Hojas y frutos: Se ha identificado un aceite esencial (5%) compuesto principalmente por mono y sesquiterpenos, entre los que destacan α - y β -pineno, germacraneno, biciclogermacreno, β -longipinen, etc (Lorenzi y Abreu Matos, 2002; Santana *et al.*, 2012), schinol (compuesto bifenilo), kaempferol, queracetina, etc (Johann *et al.*, 2010). Estudios sobre la composición nutricional de los frutos arrojó 3,15% de residuo mineral fijo, 3,89% de lípidos, 7,66% de proteínas, 69,93% de carbohidratos (Ramos da Silva, 2012).

Flor: Presenta la mayor concentración de compuestos fenólicos de toda la planta (Atti Serafini *et al.*, 2004).

Otros: En toda la planta se han hallado (en pequeñas cantidades) alquilfenoles (Lorenzi y Abreu Matos, 2002), y en partes de la planta sin identificar: ácido pirogálico (Ríos Cañavate L, 1994).

Farmacodinamia - Acciones Farmacológicas

Son numerosos los estudios llevados a cabo con esta especie, los cuales se detallarán a continuación:

Actividad antimicrobiana: El extracto fluido (etanol al 30%) de hojas de esta especie demostró *in vitro* (en concentración del 50 y 100% del extracto fluido) poseer actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*; en cambio no se mostró activo frente a *Candida albicans*. Cuando el extracto se ensayó al 10% de concentración, no se halló actividad inhibitoria (Martínez *et al.*, 1996).

Un estudio posterior determinó que el extracto fluido (80%) de las hojas, en concentraciones muy bajas (1%), demostró *in vitro* efecto inhibitorio frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*. Dicho efecto resultó máximo al alcanzarse una concentración del 80% (Martínez Guerra *et al.*, 2000).

En cuanto a bacterias productoras de alveolitis y gingivitis, el extracto etanólico de *S. terebinthifolius* demostró una muy buena actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus corineforme*, *Streptococcus viridae* y *Streptococcus beta-hemolítico* (De Melo Jr *et al.*, 2002). Respecto a ello, fue llevado a cabo un ensayo clínico randomizado, sobre 27 niños con gingivitis, a los cuales les fue suministrado un colutorio con molle (n= 14) o clorhexidina (n=13). El extracto se suministró en base a 10 ml diarios, durante un minuto por 10 días de tratamiento, hallándose resultados antiinflamatorios similares a clorhexidina, aunque no resultó eficaz en la reducción del biofilm bacteriano (Freires Ide *et al.*, 2013).

Los extractos brutos (etanólico, metanólico y acetónico) de diferentes partes de la planta fueron

ensayados con éxito frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, mostrando halos inhibitorios entre 15 y 23 mm de diámetro. Los mejores resultados inhibitorios fueron observados con el extracto acetónico de la entrecorteza del tallo y raíz (Fonseca de Sena *et al.*, 2001). De las hojas de molle se ha identificado una lectina con propiedades antimicrobianas *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* y *Staphylococcus aureus*. Los efectos bactericidas y bacteriostáticos más importantes fueron observados frente a *S. enteritidis* (CIM = 0.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y *S. aureus* (CBM: 7.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente (Gomes *et al.*, 2013).

De igual modo el extracto etanólico de la corteza demostró efectos inhibitorios sobre *Staphylococcus aureus*, no así frente a *Escherichia coli* (De Lima *et al.*, 2005; Menezes *et al.*, 2008). El aceite esencial de molle también evidenció propiedades antibacterianas *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* y *Escherichia coli*, por medio de la producción de daño oxidativo sobre las cubiertas celulares (Montanari *et al.*, 2012). Por su parte, el extracto acuoso de parte aérea demostró una fuerte inhibición *in vitro* frente a *Candida albicans* (Schmourlo *et al.*, 2004). De modo similar, la tintura de *S. terebinthifolius* demostró actividad anticandidiásica, mostrando una CIM = 312.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y CFM (Concentración Fungicida Mínima) = 2.500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Ambas actividades, si bien son significativas, resultaron de menor potencia a la evidenciada por nistatina, cuyas CIM y CFM fueron de 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en ambos casos. En su mecanismo de acción se ha postulado una alteración en la pared celular de la levadura (Alves *et al.*, 2013). Una lectina obtenida de las hojas, también demostró propiedades anticandidiásicas, mostrando una CIM = 6.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y una CFM = 26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Gomes *et al.*, 2013). Otros ensayos *in vitro* dieron cuenta de una actividad antifúngica de extractos de esta especie frente a *Monilia* sp. (Lorenzi e Abreu Matos, 2002). Componentes activos de la fracción diclorometano de *S. terebinthifolius* demostraron actividad antifúngica contra *Paracoccidioides brasiliensis*, agente causal de uma dolencia granulomatosa sistémica conocida como *paracoccidioidomicosis*. Uno de los compuestos activos (schinol) demostró sinergizar la actividad del *itraconazol* (Pereira de As, 2008). Por último, componentes del aceite esencial de esta especie demostraron actividad acaricida *in vitro* frente a *Tetranychus urticae* (Do Nascimento *et al.*, 2012).

Actividad antiinflamatoria: En la década del 70' fue realizado un ensayo clínico a partir del extracto acuoso de la corteza (al 10%) aplicado en forma de

compresas intravaginales a 100 mujeres portadoras de cervicitis y cérvicovaginitis, observándose a las 2-3 semanas de tratamiento un 100% de mejoría (Bandeira y Wanick, 1974).

Los *cardoles* y *cardanoles* poseen una estructura química muy similar al ácido araquidónico, por lo que una vez ingresados al organismo, actúan por mecanismos competitivos como bloqueantes de las enzimas que los metabolizan, generando así inhibición de la ciclooxigenasa. Este sería uno de los mecanismos antiinflamatorios propuesto para esta especie en concordancia con uno de sus usos populares (Ríos Cañavate, 1994). Un segundo mecanismo de acción, verificado en animales, determinó que la actividad antiinflamatoria respondía a una inhibición sobre la enzima fosfolipasa A2 (Siddiqui *et al.*, 1996). Un nuevo ensayo determinó que el extracto metanólico de las hojas, en dosis de 300 mg/kg por vía oral, así como el metilgalato (100-300 mg/kg por vía oral y plantar), ambos inhiben de modo significativo el edema plantar por carragenina en cobayos (Dias *et al.*, 2012).

Actividad cicatrizante: Unos de los usos populares más reconocidos para esta especie radica en su actividad cicatrizante de heridas. Al respecto, el decocto de la entrecorteza de *S. terebinthifolius* demostró poseer un buen efecto cicatrizante en ratas sometidas a úlceras experimentales (Formigoni *et al.*, 1988). Por otra parte, el extracto hidroalcohólico de la corteza de molle demostró acelerar las gastrorrafias (suturas de heridas gástricas) en ratas por medio de suministro intragástrico en dosis de 100 mg/kg (Dos Santos *et al.*, 2012). Un estudio posterior demostró iguales resultados en ratas sometidas a úlceras en la lengua con hidróxido de Na (40%). En los primeros siete días de cicatrización, no se observaron demasiadas diferencias con un grupo de ratas control, pero a partir de ese día y hasta la 3^a. semana se pudo observar una proliferación importante de fibroblastos, lo que pudo ser evidenciado clínicamente por la presencia de hiperqueratosis. El tipo de cicatriz formada resultó ser muy resistente a las tensiones musculares (Oliveira Ribas *et al.*, 2003). De modo similar, el aceite de molle produjo la cicatrización de heridas inducidas por incisiones de piel de ratas, logrando a los 21 días la cicatrización completa en todos los casos (Estevão *et al.*, 2013).

Oncología experimental: Distintas fracciones purificadas de compuestos fenólicos extraídos de las hojas de *S. terebinthifolius*, demostraron efectos apoptóticos sobre la línea celular DU145 de cáncer de próstata humano. El mecanismo de acción se centró en una irrupción del ciclo celular en fases G0 y G1,

estando involucrados por un lado la estimulación de la caspasa-3 y por otro lado la activación lisosomal productora de un proceso autófágico a nivel celular (Queires *et al.*, 2006).

De igual modo, el compuesto *α-pineno* aislado del aceite esencial de esta especie demostró experimentalmente inducir apoptosis en células tumorales, provocándoles disrupción de la actividad mitocondrial, generación de radicales libres, incremento de la actividad de la caspasa-3, fragmentación del ADN, mayor exposición de la fosfatidilserina en la superficie celular, etc. Junto a ello, dicho compuesto evidenció reducir el número de nódulos metastásicos en pulmón (Matsuo *et al.*, 2011).

Respecto al aceite esencial de los frutos de esta especie, el mismo demostró actividad inhibitoria sobre células de cáncer de mama humano, con una IC(50)= 47 +/- 9 mg/L. Dicha actividad resultó ser mayor a la experimentada por el aceite esencial de *Schinus molle*, con una IC(50)= 54 +/- 10 mg/L (Bendaoud *et al.*, 2010). Por su parte, el aceite esencial crudo de esta especie mostró citotoxicidad frente a las líneas celulares de melanoma animal (B16F10-Nex2), melanoma humano (A2058), adenocarcinoma de mama (MCF7), leucemia humana (HL-60) y carcinoma de cuello uterino (HeLa), siendo especialmente más eficaz en estas dos últimas líneas celulares (Santana *et al.*, 2012).

Otras actividades de interés: Los taninos presentes en la corteza brindan un carácter astringente útil en casos de diarreas. Un compuesto aislado del extracto crudo de *S. terebinthifolius* (pentagaloil-glucosa) demostró actividad inhibitoria *in vitro*, sobre la enzima xantino-oxidasa (Hayashi *et al.*, 1989). Diferentes triterpenoides identificados en los frutos demostraron una importante actividad inhibitoria sobre la fosfolipasa A2 en líquido sinovial humano, tejido pancreático de cerdo y vena de abeja (Jain *et al.*, 1995).

El extracto metanólico elaborado con la parte aérea de esta especie demostró *in vitro* un fuerte efecto antioxidante en el sistema Fe²⁺/ascorbato, con una Cl₅₀ = 7,1 µg/ml. Al respecto, los compuestos fenólicos hallados en corteza jugarían un rol muy importante en dicho efecto (Velázquez *et al.*, 2003; Heringer *et al.*, 2007).

Por último, a nivel dermatológico se pudo demostrar que una mezcla compuesta por extracto de *S. terebinthifolius* y la fracción de ácido linoleico obtenida de *Passiflora edulis* reducen la actividad de la enzima tirosinasa a la vez que disminuyen la producción de melanina en cultivo de melanocitos. Por ello, este producto podría tener aplicabilidad cosmeceutica en casos de hiperpigmentación cutánea (Jorge *et al.*, 2012).

Efectos adversos - Toxicidad

El uso interno en forma prolongada puede resultar peligroso (Di Stassi e Hiruma Lima, 2002). Los *alquilfenoles* demostraron producir reacciones alérgicas cutáneas en personas sensibles (Braga, 1960; Lorenzi y Abreu Matos, 2002). Las semillas molidas del fruto son irritantes de la mucosa gástrica. Estudios de mutagenicidad realizados a partir de la decocción de la corteza, determinaron que los flavonoides presentes en la misma son capaces de producir daño oxidativo en DNA y mutagénesis en *Salmonella typhimurium* y *E. coli*, no así en plásmidos (De Carvalho *et al.*, 2003).

Un estudio previo había determinado que los extractos acuoso y alcohólico de la corteza de esta especie no resultaban genotóxicos en el test de *Aspergillus nidulans* (1996). En línea con ello, los estudios de toxicidad aguda y subaguda de extractos secos de la corteza de *S. terebinthifolius* en dosis de 0.625 a 5.0 g/kg, no han arrojado toxicidad en roedores (Lima *et al.*, 2009).

Estudios de toxicidad aguda efectuados a partir del fruto (en forma de extracto bruto), determinaron que su suministro a cobayos por vía oral, en dosis única creciente (2-5 g/kg), no generan toxicidad. La DL₅₀ fue = > 5 g/kg, en tanto por vía intraperitoneal alcanzó a 3,5 g/kg. Debe tenerse en cuenta que 5 g/kg equivale a unas 2.500 veces la dosis diaria de consumo humano (Pires *et al.*, 2004).

También fueron realizados estudios de toxicidad crónica (83 días) en ratones macho, con 17.6 mg/kg de extracto. Uno de los primeros hallazgos fue un descenso del hematocrito, en el número total de glóbulos rojos y en la hemoglobina. No fueron observadas alteraciones anatomo-patológicas en los órganos de los animales. La deambulación y la fertilidad de los animales tampoco se vieron afectadas. Una moderada toxicidad se observó cuando el extracto fue suministrado por sonda. Además, malformaciones de hueso fueron producidas en fetos, y una demora leve en el tiempo de recuperación del reflejo postural fue observado en crías de animales de sexo femenino tratados durante 18 días (Carlini *et al.*, 2012).

En conclusión, se puede inferir a través del análisis de estos estudios, que el consumo interno de la corteza y/u hojas no debe prolongarse más allá de 2 semanas de tratamiento continuo. Asimismo, las personas con antecedentes alérgicos deberán ex-

tremar los recaudos cuando apliquen extractos de esta especie por vía cutánea.

Contraindicaciones

La seguridad de esta especie durante el embarazo y lactancia no ha sido aún documentada, por lo que no se recomienda su empleo interno en dichas condiciones, así como tampoco en niños menores de 6 años. Las personas sensibles o que hayan padecido cuadros alérgicos con alquilfenoles (presentes en general en miembros de la familia Anacardiaceae) no deben aplicarse ni consumir extractos de esta especie.

Status legal

La planta no figura en farmacopeas. De acuerdo con la American Herbal Products Association (EE.UU), entidad consejera de la FDA en cuestiones herbales, esta especie se enlista en categoría 1, que hace mención a aquellas especies seguras cuando son utilizadas apropiadamente (McGuffin *et al.*, 1997).

Formas galénicas - Dosis

Decocción: Para uso externo, a partir de 100 gr/l de entrecorteza seca. Los frutos cocinados en dos veces, con ½ litro de agua por vez, para tomar 30 ml dos veces al día (Abreu Matos, 2000). La gomorresina se emplea en cocimiento al 3%. La decocción del fruto (como culotorio, gárgaras) es al 4%, y en uso interno al 5%. El fruto se hierva en agua, se evapora hasta adquirir una consistencia siruposa y se bebe por cucharadas (Burgstaller Chiriani, 1994).

Tintura: 100 gr de material triturado se pone a hervir en baño maría con una mezcla de 450 cc. de agua y 500 cc de alcohol de cereal. Se hace hervir 10 minutos, se deja enfriar y luego se filtra. El bagazo obtenido es retomado con las mismas proporciones de alcohol y agua, siendo hervido una vez más. Se cuela nuevamente y se juntan los dos filtrados (un litro o un poco más). La separación final de la tintura se realiza por decantación después de 24 horas de reposo. Se obtiene así un líquido oscuro y con él se completa un litro para ser conservado en un frasco cerrado en lugar fresco. Puede ser usado hasta 3 meses luego de su preparación. Para uso oral puede ser utilizada en base a 15-20 cc por día, mezclada en un poco de agua (Abreu Matos, 2000).

Referencias

- Abreu Matos F. Plantas Medicinais. 2 ed. San Pablo (Brasil): Imprensa Universitaria. UFC, 2000; 177-179.
- Alves L, Freires I de A, Pereira T, de Souza A, Lima E de O, de Castro R. Effect of *Schinus terebinthifolius* on *Candida albicans* growth kinetics, cell wall formation and micromorphology. Acta Odontol Scand. 2013; 71(3-4):965-71.
- Amat A, Yajía M. Plantas Vasculares Utilizadas en la Fitoterapia Popular en la Provincia de Misiones. En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Período 1980-1998. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998; 119-152.
- Atti Serafini L, Ávila Nesello M, Rossato M, Fernandes Pauletti G, Atti dos Santos A. Avaliação quantitativa de compostos fenólicos totais em extratos de *Schinus terebinthifolius* Raddi. V Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2006. Abstract P-117.
- Bandeira J, Wanick M. Ação antiinflamatória e cicatrizante de *Schinus aroeira* Vell. Em pacientes com cervicite e cervicovaginite. Rev Inst Antibióticos de Recife (Brasil). 1974; 105-106.
- Bendaoud H, Romdhane M, Souchard J, Cazaux S, Bouajila J. Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus molle* L. and *Schinus terebinthifolius* Raddi berries essential oils. J Food Sci 2010; 75(6):C466-72.
- Braga R. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. 2 ed. Fortaleza: Impr Oficial. 1960; 540.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994; 217-218.
- Campelo J, Marsaioli A. Triterpenes of *Schinus terebinthifolius* Raddi. Phytochemistry. 1974; 13 (3): 659-660.
- Carlini E, Duarte-Almeida J, Tabach R. Assessment of the Toxicity of the Brazilian Pepper Trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão). Phytother Res. Jul 4 2012. doi: 10.1002/ptr.4767.
- Correa P. Dicionario das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Publisher: Inst Bras Desenv Florestal, 1978; (6).
- De Carvalho M, Barca F, Agnez-Lima L, de Medeiros S. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). Environ Mol Mutagen. 2003; 42 (3):185-191.
- De Lima M, de Souza Luna J, Dos Santos A, de Andrade M, et al. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. J Ethnopharmacol. Dec 12 2005; [Epub ahead of print].
- De Melo Junior E, Raposo M, Lisboa Neto J, Diniz M, et al. Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis. Phytomedicine. 2002; 9 (2): 109-116.
- Dias C, Iriguchi E, Formaggio A, Dos Santos L, et al. Actividad antiinflamatoria de extractos y compuestos obtenidos a partir de *Schinus terebinthifolius* en cobayos. Rev Fitoterapia. 2012; 12(S1): 141.
- Do Nascimento A, da Camara C, de Moraes M, Ramos C. Essential oil composition and acaricidal activity of *Schinus terebinthifolius* from Atlantic Forest of Pernambuco, Brazil against *Tetranychus urticae*. Nat Prod Commun. 2012; 7(1):129-32
- Dos Santos O, Barros-Filho A, Malafaia O, Ribas-Filho J, Santos R, Santos R. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) in the healing process of gastrorrhaphy in rats. Arq Bras Cir Dig. 2012; 25(3):140-6
- Estevão L, Mendonça F de S, Baratella-Evêncio L, Simões R, Barros M, Arantes R, Rachid M, Evêncio-Neto J. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. Acta Cir Bras. 2013; 28(3):202-9.
- Fonseca de Sena K, Chiappeta A, Ferreira Cavalcanti de Albuquerque J, Souza Lira T, et al. Atividade antibacteriana de extractos brutos de *Schinus terebinthifolius* frente a isolados clínicos multirresistentes. 52º Congreso Nacional de Botánica. Paraíba, Brasil. 22-28 jul 2001. Abstract P-0274.
- Formigoni M, Carlini E. Efeitos dos decoctos de aroeira-da-praia e da aroeira-do-sertão sobre a úlcera experimental em rato. Resumos do X Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. São Paulo, Brasil. 1988; 6/9-15.
- Gomes F, Procópio T, Napoleão T, Coelho L, Paiva P. Antimicrobial lectin from *Schinus terebinthifolius* leaf. J Appl Microbiol. 2013; 114(3):672-9.
- Hayashi T, Nagayama K, Arisawa M, Shimizu M, et al. Pentagalloylglucose, a xanthine oxidase inhibitor from a Paraguayan crude drug, "Molle-i" (*Schinus terebinthifolius*). J Nat Prod. 1989; 52 (1): 210-211.
- Heringer A, Coelho García A, Figueiredo M, Coelho Kaplan M. Teor de fenóis totais e atividade antioxidante de *S. terebinthifolius* Raddi. XVIº Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Jain M, Yu B, Rogers J, Smith A, et al. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A2 from berries of *Schinus terebinthifolius*. Phytochemistry. 1995; 39 (3): 537-547.
- Johann S, Sá N, Lima L, Cisalpino P et al. Antifungal activity of schinol and a new biphenyl compound isolated from *Schinus terebinthifolius* against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Annals Clin Microbiol & Antimicrobials. 2010; 9:30.
- Jorge A, Arroteia K, de Assis Santos I, Andrés E, et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi extract and linoleic acid from *Passiflora edulis* synergistically decrease melanin synthesis in B16 cells and reconstituted epidermis. Int J Cosmet Sci.

Jun 28 2012. doi: 10.1111/j.

- Kuei Ching R, Myiake Kato E. Characterization of crude drug and extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 mar 1996. Abstract J-19.
- Lima L, Vasconcelos C, Maranhão H, Leite V, et al. Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. J Ethnopharmacol 2009; 126(3):468-73.
- Martínez M, Alonso González N, Betancourt Badell J. Actividad antimicrobiana de *Schinus terebinthifolius* Raddi. Rev Cubana Plant Med 1996; 1 (3): 37-39.
- Martínez Guerra M, López Barreiro M, Morejón Rodríguez Z, Rubalcaba Y. Actividad antimicrobiana de un extracto fluido al 80 % de *Schinus terebinthifolius* raddi (copal). Rev Cubana Plant Med. 2000; 5 (1): 23-25.
- Matsuo A, Figueiredo C, Arruda D, Pereira F, et al. α-Pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. Biochem Biophys Res Commun. 2011; 411(2):449-54.
- McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. Botanical Safety Handbook. Boca Raton (EEUU): CRC Press, 1997; 104.
- Menezes H, Gonçalves A, Alves filho A. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de árvores nativas ao *Staphylococcus aureus* isolados de infecções. II Congresso de Fitoterápicos do Mercosul. Minas Gerais, Brasil, 2008.
- Montanari R, Barbosa L, Demuner A, Silva C, Andrade N, Ismail F, Barbosa M. Exposure to Anacardiaceae volatile oils and their constituents induces lipid peroxidation within food-borne bacteria cells. Molecules. 2012;17(8):9728-40.
- Oliveira Ribas M, Sartoretto J, Trindade Gregio, Soares de Lima A, Agra A. Efeito do extrato de *S. terebinthifolius* sobre as lesões ulceradas induzidas na mucosa bucal do rato. FeSBE 2003 - XVIII Reunión Anual de la Feder Soc Biol Experimental, Paraná, Brasil, 2003. Abstract N° 12.066.
- Pereira de As N, Silva Cisalpino P, Johann S, Zani C. Atividade antifúngica de *Schinus terebinthifolius* contra *Paracoccidioides brasiliensis*. II Congresso de Fitoterápicos do Mercosul. Qui-47. Minas Gerais, Brasil, 2008.
- Pires O, Corsi Taquemasa A, Gokithi Akisue A, de Oliveira F, Pulz Araujo F. Análise preliminar da toxicidade aguda e dose letal mediana (DL50) comparativa entre os frutos de Pimenta-do-Reino do Brasil (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e Pimenta do Reino (*Piper nigrum* L.). Acta Farm Bonaerense 23 (2): 176-82 (2004).
- Queires L, Fauvel-Lafetve F, Terry S, De la Taille A, et al. Polyphenols purified from the Brazilian aroeira plant (*Schinus terebinthifolius* Raddi) induce apoptotic and autophagic cell death of DU145 cells. Anticancer Res. 2006; 26 (1A): 379-387.
- Ramos da Silva L, Ribeiro Campagnoli R, Carmo Vieira M, Sanjinez Argandoña E. Caracterización física y química de los frutos de pimienta-rosa (*Schinus terebinthifolius*) e influencia del solvente en el tenor de compuestos fenólicos. Rev Fitoterapia. 2012; 12(S1): 66.
- Ramos Ruiz A, De la Torre R, Alonso N, Villaescusa A, et al. Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. J Ethnopharmacol. 1996; 52 (3): 123-127.
- Ríos Cañavate L. Fitoterapia de la Inflamación. Natura Medicatrix 1994; 37-38: 80-85.
- Rodríguez Machado S, Carmello Guerreiro S. Estrutura e desenvolvimento de canais secretores em frutos de *Schinus terebinthifolius*. Acta Bot Brasil. 2001; 15 (2): 89-195.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza (Argentina): Universidad Nacional de Cuyo. Ediunc, 2001; 197.
- Santana J, Sartorelli P, Guadagnin R, Matsuo A, Figueiredo C, Soares M, da Silva A, Lago J. Essential oils from *Schinus terebinthifolius* leaves - chemical composition and in vitro cytotoxicity evaluation. Pharm Biol. 2012; 50(10):1248-53.
- Santos W, Reboucas L, Siqueira M, Carvalho D, Alencar J. Estudo químico de *Schinus terebinthifolius* Raddi. Ciência e Cultura 1986; 38 (7): 602.
- Schmourlo G, Mendonça-Filho R, Alviano C, Costa S. Screening of antifungal agents using ethanol precipitation and bioautography of medicinal and food plants. J Ethnopharmacol. 2005; 96 (3): 563-568.
- Siddiqui R, Ahrnad H, Shakoors S, Farsan H. Antimicrobial activity of essential oils. Pakist J Sci Ind Res. 1996; 39: 43-47.
- Velázquez E, Tournier H, Mordujovich de Buschiazzo P, Saavedra G, Schinella G. Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. Fitoterapia. 2003; 74: 91-97.
- Viturro C, Elder H, Bandoni A, Villamil J, et al. Una propuesta para la caracterización quimiotaxonómica de *Schinus molle* y *Schinus areira*. V Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2006. Abstract P-110.

Molle de beber

Nombre Científico: *Lithraea molleoides* (Vell.) Engl.

Familia: Anacardiaceae.

Sinonimia: *Lithraea ternifolia* (Gill.) Bark.; *L. aroeirinha* March. ex Warm.; *Schinus molleoides* Vell.; *S. leucocarpus* Mart. ex Engl. in Mart. & Eichl.; *Rhus clauseniana* Turcz.

Nombres populares:

Español: *molle de beber*, *molle dulce*, *molle de Córdoba*, *molle blanco*, *chichita*, *falso molle* (Argentina), *aruera* (Uruguay).

Portugués: *aoeira-branca*, *aoeira-brava*, *aoeira-do-brejo*, *bugreiro*.



Resumen

El *molle de beber* (*Lithraea molleoides* – Anacardiaceae) es un árbol de mediano porte distribuido en el centro y norte de nuestro país. Son varias las referencias de casos de dermatitis de contacto e hipersensibilidad evidenciada con componentes resiníferos presentes principalmente en hojas, lo cual indica una cierta precaución en su uso. Respecto a su actividad biológica, diferentes investigaciones (*in vitro* y en animales) dan cuenta de propiedades inmunomoduladoras, antitumorales, antiinflamatorias y antimicrobianas. Precisamente estas dos últimas actividades, y en especial la actividad antiherpética, podrían ser la punta de partida para su empleo como medicinal en el futuro.

Summary

Lithraea molleoides – Anacardiaceae) is a medium sized tree that grows in the Central and Northern region of Argentina. Locally known as molle de beber, the leaves of this species have been reported to cause contact dermatitis and hyper sensibility due to the presence of certain resinous components. Regarding the biological activity in *L. molleoides*, several pharmacological studies (*in vitro* and *in vivo*) have shown immunostimulating, antitumour, antiinflammatory and antimicrobial activities, all of which could be of interest from a therapeutic point of view in the future.

Descripción botánica

Árbol mediano (6-8 metros de altura) de copa globosa, hojas color verde-oscuro, persistentes, compuestas, 3-6 foliadas, con folíolos enteros, lanceolados, sésiles, de 3-8 cm de largo, terminadas en punta y con raquis alado. Flores amarillentas, pequeñas, dispuestas en cortas panojas axilares, con 5 pétalos y 10 estambres. El fruto es una drupa subglobosa de unos 5 mm de diámetro, de color amarillo verdoso. A la madurez, la semilla es oblongo elíptica, aplanada, amarillenta o castaña de 4 x 2-2,5 mm. En las sierras de Córdoba florece en la primavera y fructifica en verano (Ragonese y Milano, 1984; Andersen *et al.*, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Se extiende desde el sur de Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina. En nuestro país abarca las provin-

cias de Córdoba, Catamarca, Salta, Tucumán, San Luis, Corrientes, Misiones y Chaco (Ragonese y Milano, 1984).

Agrotecnología del cultivo

No existen referencias sobre su cultivo. La especie se multiplica por semillas. Es bastante resistente, llega a tolerar la sequía, y prefiere una exposición luminosa o soleada (López Lillo y Sánchez de Lorenzo Cáceres, 2001).

Parte utilizada

Se utilizan las hojas.

Historia

Martius (1843) señaló el uso de la resina como antiartrítico. El nombre genérico *Lithraea* proviene del nombre popular chileno de la primera especie des-

cripta para este género, "Llithi"; en tanto *molleoides*, alude a que es semejante al *molle* (pertenece a la misma familia botánica). La utilización de los frutos como saborizante de la yerba mate, ha hecho que se le conozca como *molle de beber*. Hieronymus (1882) refería sobre esta especie: "De la fruta se hace arrope y una bebida fermentada (aloja de molle) que dicen ser cálida cuando es dulce, y fresca siendo fuerte. Dicen que las hojas se usan como el té para el resfriado y en otras partes se le atribuyen propiedades venenosas. La madera del árbol sirve para arados, construcción de ranchos, etc. y es un buen combustible. A ciertas personas que trabajan esta madera fresca, les salen en el cuerpo granos y ronchas que queman y ocasionan bastante dolor".

Usos etnomedicinales

Las hojas son empleadas en forma de infusión o cocimiento como antiinflamatorias (artrosis, artritis), hemostáticas (vía tópica), diuréticas, tónicas y para el abordaje de enfermedades respiratorias (López *et al.*, 2004). En San Luis los frutos se emplean como antiinflamatorio oftálmico (Andersen *et al.*, 1997). El cocimiento de los gajos es utilizado para combatir enfermedades de las vías respiratorias y digestivas (Ratera y Ratera, 1980). En Misiones se ha señalado el empleo de sus hojas como uricosúrico e hipoglucemiante (Amat y Yajía, 1998).

En Brasil emplean la corteza como depurativa y febrífuga, estando su cocimiento indicado en casos de diarrea, disentería y afecciones de vías urinarias y respiratorias (Reyes, 2003). Mors *et al.* (2000) mencionan el uso en Brasil de la corteza como astriniente, tónico, vulnerario, emenagogo, diurético, antileucorréico, antidisentérico y antiinflamatorio. La resina también sería útil en el tratamiento de reumatismo, y por vía interna como purgante, báquico y antiblenorrágico. Las hojas jóvenes son consideradas efectivas en el tratamiento de la gonorrea, espasmos musculares, hemorragias, y oftalmia.

Otros usos

Es una especie apreciada como combustible para la fragua de metales (Capparelli y Raffino, 1997). Su madera es dura y compacta, aunque poco elástica, muy duradera, utilizándose localmente para postes y vallas. Los frutos se emplean para darle sabor al mate. En Brasil se emplea en la construcción civil y como agente tintorial (Schwartsman, 1979).

Constitución química

Hojas: *urushioles* (3-alquilcateoles) entre los que destacan: *3-pentadecilcatecol*, *3-heptadecilcatecol*, *3-pentadecenilcatecol* y *3-heptadecenilcatecol* (González *et al.*, 1996; Ale *et al.*, 1997) y *al-*

kilen-resorcinoles, entre los que destaca el *1,3-dihidroxi-5-(tridec-4',7'dienil)benceno* (Valcic *et al.*, 2002; López *et al.*, 2007). Los *urushioles* son sustancias con núcleo catecolíco y de cadena alifática saturada o insaturada, con 15 a 17 átomos de carbono. Se hallan en los canales resiníferos de hojas, tallos y raíz. Del extracto etanólico se ha aislado un *dicate-quingalato* (López *et al.*, 2005).

Tallos foliáceos: aceite esencial, resinas (Domínguez *et al.*, 1918).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

A pesar de que no se realizaron ensayos clínicos con esta especie, resultan muy interesantes los trabajos efectuados en el área de la inmunología y oncología experimental. La actividad antiherpética y antiinflamatoria demostrada experimentalmente contribuye en gran medida a una mayor profundización en estas áreas con el fin de avalar sus usos medicinales.

Actividad antimicrobiana: El extracto acuoso de esta especie demostró actividad antiviral *in vitro* frente a los virus del herpes (HSV-1) y sincicial respiratorio. En cambio, no se observaron efectos inhibitorios frente al adenovirus serotipo 7. En los estudios también se observó una importante selectividad (no virucida) con valores muy inferiores a las dosis tóxicas, lo que permite vislumbrar un futuro empleo exento de riesgos en la medida que se continúen y profundicen los estudios (Kott *et al.*, 1996; 1999). A su vez, los extractos hidroalcohólicos de *L. molleoides* demostraron actividad antimicótica *in vitro* y actividad inhibitoria frente a gérmenes Gram (+) y Gram (-) (Penna *et al.*, 2001). El compuesto *(Z,Z)-5-(trideca-4',7'-dienyl)-resorcinol* demostró reducir el desarrollo y virulencia de *Proteus mirabilis* (Carpinella *et al.*, 2011). El extracto metanólico mostró un amplio espectro de actividad antimicótica *in vitro* con valores de MIC=250 µg/ml frente a levaduras, dermatofitos y hialohifomicetos (Muschiatti *et al.*, 2005).

A nivel parasitológico, se demostró actividad nematicida *in vitro* por parte de los *alkil-resorcinoles* frente a *Caenorhabditis elegans*, en concentraciones entre 6-50 g/ml. Sin embargo, la eficacia fue menor en ratas parasitadas con el nematodo *Trichostrongylus colubriformis* (Valcic *et al.*, 2002).

Inmuno-oncología experimental: Diferentes extractos elaborados con las hojas (metanólico, diclorometánico y acuoso) demostraron una moderada actividad inmunomoduladora sobre el crecimiento de células tumorales (medido a través de la incorporación de timidina tritiada) y mitógenos activados

(concavalina-A y lipopolisacáridos) sobre el crecimiento de esplenocitos normales. La IC₅₀ en células tumorales osciló entre 1-75 µg/ml, salvo en el caso del extracto diclorometánico que requirió concentraciones > 100 µg/ml. En el test de mitógenos activados sobre esplenocitos, la IC₅₀ osciló entre <1-85 µg/ml. A su vez, se observó una moderada actividad inhibitoria sobre la vía clásica del complemento (Fernández *et al.*, 2002).

En otro estudio se observó que el extracto diclorometánico de partes aéreas presenta citotoxicidad frente al hepatocarcinoma humano línea celular HepG2, habiéndose identificado al compuesto *catecol* como uno de los más activos (Ruffa *et al.*, 2002a). Dicho compuesto también demostró citotoxicidad frente a las líneas de células tumorales Hep G2 (IC₅₀ = 21.7 ± 9.2 µg/ml), melanoma SK-28 (17.0 ± 1.4 µg/ml), H-292 (18.9 ± 1.4 µg/ml), Vero (73.5 ± 9.2 µg/ml), MDBK (59.5 ± 7.8 µg/ml) y MDCK (72.1 ± 4.8 µg/ml). Si bien los resultados hasta aquí presentados no expresan una gran selectividad antitumoral, fueron similares a los observados para la droga control *vinblastina* (Ruffa *et al.*, 2002b).

Otro trabajo demostró que uno de los alquil-resorcinoles ubicado en las hojas (*1,3-dihidroxi-5-[tridec-4',7'-dienil] benceno*) posee citotoxicidad frente a 3 líneas de células tumorales humanas: HepG2 (hígado), carcinoma mucoepidermoide pulmonar línea celular H292 y adenocarcinoma mamario línea celular MCF7 (López *et al.*, 2005; López *et al.*, 2007). El extracto diclorometano de las hojas también esgrimió propiedades antiproliferativas *in vitro*, así como propiedades estimulantes de la producción de linfocitos (López *et al.*, 2011a). Los efectos sobre las células de hepatocarcinoma fueron confirmados *in vitro* en células HepG2 y Hep3B (Barbini *et al.*, 2006), y se observó además actividad antiproliferativa y antioxidante en linfocitos normales y tumorales tanto para el extracto como para el principio aislado, aunque la actividad en el primero sería mayor que en el segundo (López *et al.*, 2011b).

Actividad analgésica - antiinflamatoria: Tanto el extracto de cloruro de metíleno, como el etanólico y acuoso de las hojas, demostraron efectos antiinflamatorios en el test de edema plantar (bajo inducción por carragenina) y en el test de edema auricular inducido por TPA (acetato de 12-O-tetradecanoinforbol) y ácido araquidónico en ratas (López *et al.*, 2004). En esta dirección, el extracto metanólico también mostró propiedades antiinflamatorias en el test de carragenina (inhibición del 46% a las 3 hs) y el test TPA de edema auricular (inhibición del 21%). La presencia de metil galato (inhibición del 63% en el test de TPA de edema auricular), así como la pre-

sencia de otro componente principal de la fracción metanólica, explicarían los resultados. Asimismo, el compuesto *1,3-dihydroxy-(Z,Z)-5-(tridec-4',7'dienil) benceno* obtenido del extracto CH₂Cl, exhibió una significativa actividad antiinflamatoria a nivel tópico (inhibición del 68%) (Gorczalzany *et al.*, 2011). El extracto acuoso de las hojas demostró en roedores actividad antinociceptiva en modelos de inducción con ácido acético (ED50: 8.7mg/kg, i.p.) y formalina (ED50: 7.7mg/kg, i.p.). Los principales componentes relacionados a esta actividad serían los *ácidos shikímico y vanílico*, y en el mecanismo de acción estarían involucradas las vías adrenérgicos y dopaminérgicas (Morucci *et al.*, 2012)

Otras actividades de interés: El extracto hidroalcohólico de las partes aéreas suministrado por vía oral en dosis de 1000 mg/kg mostró actividad protectora en úlceras gástricas inducidas con indometacina y alcohol en ratas (Araujo *et al.*, 2006). El *1,3-dihidroxi-5-(tridec-4',7'dienil)benceno así como el extracto diclorometano* de las hojas demostraron propiedades antioxidantes *in vitro* frente al radical DPPH (López *et al.*, 2007; López *et al.*, 2011).

Toxicología - Efectos adversos

Se han descrito casos de dermatitis de contacto con las hojas de esta especie, algo relativamente habitual en la familia Anacardiaceae (Arrillaga de Maffei y Moyna, 1977; Gambaro *et al.*, 1986; Rodríguez, 1992). Este tipo de afección se conoce en la zona serrana argentina como “flechadura”. La reacción que provoca ha sido comparada con la que produce en Norteamérica la especie *Rhus toxicodendron*, conocida como *poison oak* (Hoehne, 1939) y en Chile *Lithraea venenata* y *L. caustica* (Kalergis *et al.*, 1997; Ragonese y Milano, 1984).

Empleando tests de oclusión epicutáneo sobre pacientes sensibles y no sensibles, se comprobó que los *uroshioles* presentes en las hojas serían responsables del cuadro alérgico descripto. Estos compuestos son sustancias en extremo lipofílicas que se acumulan en las membranas celulares. *In vivo*, son oxidadas a quinonas eletrolíticas que se comportan como haptenos y reaccionan con proteínas de la piel para formar antígenos, provocando así las reacciones de hipersensibilidad (Ale *et al.*, 1997; González *et al.*, 1996).

De acuerdo con experiencias en ratas existiría una fuerte evidencia de que los linfocitos T CD8+ serían los efectores responsables del cuadro de dermatitis en presencia de *uroshioles*, mientras que los linfocitos T CD4+ ejercerían un poder regulatorio (López *et al.*, 1998). El cuadro inicial de hipersensibilidad aparece a las 24-48 hs después de la exposición, provo-

cando quemazón, eritema y prurito intenso, seguido del desarrollo de vesículas. Las lesiones aparecen primariamente en las áreas expuestas, pudiendo ocurrir lesiones secundarias en la región genital y zonas circundantes. El proceso suele ser autolimitante y desaparece a las 3 semanas aproximadamente (Ellenhorn y Barceloux, 1988). Los *urushioles* no migrarían a la superficie de las partes de la planta, requiriendo un trauma o corte para generar sensibilidad en la piel (Rademark y Dieffil, 1995).

Sin embargo, este hecho no se consta en el relato de algunas personas que refieren haberse sensibilizado apenas por haber pasado cerca de su follaje o corteza. En base a ello, se cree que existirían compuestos volátiles ("Iluvia del molle de beber"), aunque no serían precisamente los *urushioles* ya que no son compuestos volátiles. Lo que probablemente ocurre es que existiría un contacto previo de estas personas con objetos, pelos de animales o partículas que contienen los *urushioles* luego de

un trauma o corte con el vegetal. Hay que tener en cuenta que estas sustancias pueden retener su potencial hipersensibilizante indefinidamente en estado seco (Ellenhorn y Barceloux, 1988). Por último, se realizó un estudio de toxicidad con el compuesto *1,3-dihydroxy-(Z,Z)-5-(tridec-4',7-dienyl) benzeno*, el cual a dosis superiores a 3 g/kg, demostró ser inocuo (Gorczalzani *et al.*, 2011).

Contraindicaciones

No se garantiza la seguridad de esta especie en el embarazo y lactancia, por lo que se recomienda no prescribir ningún extracto de *L. molleoides* en dichas circunstancias. Se contraindica su empleo en personas hipersensibles o con historial de alergias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

No se han obtenido datos confiables sobre formas galénicas adecuadas a los usos comprobados de esta especie.

Referencias

- Ale S, Ferreira F, González G, Epstein W. Allergic contact dermatitis caused by *Lithraea molleoides* and *Lithraea brasiliensis*: identification and characterization of the responsible allergens. Am J Contact Dermat. 1997; 8: 144-149.
- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular de Misiones (Argentina). En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998; 119-152.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la provincia de San Luis. Anales de Saipa. 1997; 15: 217-227.
- Araujo C, Bela R, Bueno L, Rodrigues R, Shimizu M. Anti-ulcerogenic activity of the aerial parts of *Lithraea molleoides*. Fitoterapia. 2006; 77: 406-7.
- Arriaga de Maffei B, Moyna P. Guía de plantas tóxicas del Uruguay. Montevideo: Universidad de la República. División Publicación y Ediciones, 1977.
- Barbini L, Lopez P, Ruffa J, Martino V, *et al.* Induction of apoptosis on human hepatocarcinoma cell lines by an alkyl resorcinol isolated from *Lithraea molleoides*. World J Gastroenterol. 2006; 12: 5959-63.
- Capparelli A, Raffino R. La etnobotánica de "El Shincal" (Catamarca) y su importancia para la arqueología. I: Recursos combustibles y madereros. Parodiana. 1997; 10: 181-188.
- Carpinella M, De Bellis L, Joray M, Sosa V, *et al.* Inhibition of development, swarming differentiation and virulence factors in *Proteus mirabilis* by an extract of *Lithraea molleoides* and its active principle (Z,Z)-5-(trideca-4',7'-dienyl)-resorcinol. Phytomedicine. 2011; 18(11):994-7.
- Domínguez J, Molino J, Gallelli E. Investigaciones Fitofarmacológicas en Plantas Indígenas o Naturalizadas. Instituto de Botánica y Farmacología. Nº 39. Buenos Aires: Peuser, 1918.
- Ellenhorn M, Barceloux D. Medical Toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier, 1988.
- Fernández T, Cerda Zolezzi P, Risco E, Martino V, López P. Immunomodulating properties of Argentine plants with ethnomedicinal use. Phytomedicine. 2002; 9: 546-552.
- Gambaro V, Chamy M, von Brand E, Garbarino J. 3-pentadec-10-enyl-catechol, a new allergenic compound from *Lithraea caustica* (Anacardiaceae). Planta Med. 1986; 1: 20-22.
- González G, Soulé S, Ale S, Ferreira F. Catecolas de *Lithraea brasiliensis* y *L. molleoides* y dermatitis de contacto. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 mar 1996. Abstract P-105.
- Gorzalczany S, López P, Acevedo C, Ferraro G. Anti-inflammatory effect of *Lithraea molleoides* extracts and isolated active compounds. J Ethnopharmacol 2011; 133(3):994-8.
- Hieronymus G. Plantae Diaphoricae Florae Argentinae. Buenos Aires: Kraft, 1882; 69-404.
- Hoehne F. Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas e Medicinais. Rio de Janeiro: Graphicar, 1939; 252.

- Kalergis A, López C, Becker M, Díaz M, Sein J, et al. Modulation of fatty acid oxidation alters contact hypersensitivity to urushiols. *J Invest Dermatol.* 1997; 108: 57-61.
- Kott V, Barbini L, Cruañes M, Muñoz J de, et al. Screening antiherpético en plantas medicinales de la Mesopotamia Argentina. X Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Panel 21. Fac. Cs Agrarias y Forestales de la UNLP (Argentina). 21-23 nov 1996.
- Kott V, Barbini L, Cruañes M, Muñoz J, et al. Antiviral activity in Argentine medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 1999; 64: 79-84.
- López C, Kalergis A, Becker M, Garbarino J, De Ioannes A. CD8+ T cells are the effectors of the contact dermatitis induced by urushiol in mice and regulated by CD4+T cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 117: 194-201.
- López Lillo A, Sánchez de Lorenzo Cáceres J. Árboles en España. Manual de identificación. 2 ed. Madrid: Mundipressa, 2001.
- López P, Carmona Arzola J, Usubillaga A. Estudio de la actividad antioxidante y sobre la proliferación de linfocitos de un compuesto aislado de *Lithraea molleoides*. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-266. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- López P, Ferraro G, Anesini C. Comparative antioxidant activity of an extract of *Lithraea molleoides* and an isolated 5-alkyl resorcinol derivative. Effects on the proliferation of normal and tumoral lymphocytes. *Phytother Res.* 2011a; 25(2):271-6.
- López P, Ferraro G, Anesini C. Comparative antioxidant activity of an extract of *Lithraea molleoides* and an isolated 5-alkyl resorcinol derivative. Effects on the proliferation of normal and tumoral lymphocytes. *Phytother Res.* 2011b; 25: 271-6.
- López P, Gorzalcany S, Cogoi L, Acevedo C, Ferraro G. Validación del uso etnomédico de *Lithraea molleoides*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-100.
- López P, Moltrasio G, Ferraro G. Aislamiento de un dicatequingalato de *Lithraea molleoides*. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005.
- López P, Ruffa M, Cavallaro L, Campos R, et al. 1,3-dihydroxy-5-(tridec-4',7'-dienyl)benzene: a new cytotoxic compound from *Lithraea molleoides*. *Phytomedicine.* 2005; 12: 108-111.
- Martius F. *Systema Materiae Medicinae Vegetabilis Brasiliensis*. Brasil: Lipsiae, 1843.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Morucci F, López P, Miño J, Ferraro G, Gorzalcany S. Antinociceptive activity of aqueous extract and isolated compounds of *Lithraea molleoides*. *J Ethnopharmacol* 2012; 142(2):401-6.
- Muschietti L, Derita M, Sülsen V, de Dios Muñoz J, et al. In vitro antifungal assay of traditional Argentine medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2005; 102: 233-8.
- Penna C, Marino S, Vivot E, Cruañes M, et al. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. *J Ethnopharmacol.* 2001; 77: 37-40.
- Rademaker M, Duffil M. *Toxidendron succedanum* (Rhus tree), New Zealand's poison ivy. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 357.
- Ragonese A, Milano V. *Encyclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería*. 2 ed. Tomo II. Vegetales y substancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: ACME, 1984; 207.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Reyes A. Trilhas da Esalq. Arvores Medicinais; aroeira-brava. [<http://www.esalq.usp.br/trilhas/uteis/ut02.php>]. Acesso em 28/08/2008.
- Rodríguez E. Tropical and temperate plant contact allergens. *Nat Proc Conf Environ Hazards Skin (Washington)*, 1992.
- Ruffa M, Ferraro G, Wagner M, Calcagno R, et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *J Ethnopharmacol.* 2002a; 79: 335-339.
- Ruffa M, López P, Ferraro G, Campos R, Cavallaro L. Cytotoxic activity of *Lithraea molleoides* against human tumor cell lines. Abstract B-183. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. Sept. 8-12 2002.
- Schvartsman S. *Plantas Venenosas*. São Paulo (Brasil): Sarvier, 1979.
- Valcic S, Wachter G, Eppler C, Timmermann B. Nematicidal alkylene resorcinols from *Lithraea molleoides*. *J Nat Prod.* 2002; 65: 1270-1273.

Muérdago criollo

Nombre Científico: *Ligaria cuneifolia* (Ruiz et Pav.) Tiegh.

Familia: Loranthaceae.

Sinonimia: *Psittacanthus cuneifolius* (R. et P.) Blume.; *P. hortonii* Standl. & F.A. Barkley; *P. peruanus* Engl.; *Loranthus cuneifolius* Ruiz et Pav.



Nombres populares:

Español: *muérdago criollo, liga, liguilla, pinco, pinco pinco, pupa, cabeza de fósforo, injerto.*

Inglés: *creole mistletoe, Argentine mistletoe.*

Otros: *ckeuña, motkok gichkaji, tullma tullma.*

Resumen

En Argentina, como sucede en otros países, la palabra muérdago es aplicada a plantas parásitas o hemiparásitas con un comportamiento similar al de *Viscum album* (muérdago europeo) y con cierto grado de relación taxonómica. El muérdago europeo presenta un empleo tradicional como agente hipotensor arterial, sumado a una importante actividad citostática mediada por lectinas. Al respecto, *L. cuneifolia* (Lorantháceas), conocida en la región como muérdago criollo, es la especie que mayoritariamente se emplea como sustituto de *V. album*, siendo empleada popularmente con idénticos fines. No obstante, algunos estudios han demostrado un efecto presor arterial (según el hospedante) que puede estar acompañado de vasodilatación y un variado efecto a nivel cardíaco. Una lectina galactosídica sería la responsable de la actividad citostática e inmunomoduladora demostrada experimentalmente.

Summary

Just as in other countries, the word mistletoe in Argentina is used in order to name certain hemiparasite plant species that grow and behave in a similar manner to *Viscum album* (European mistletoe). This later species has been traditionally used as an hypotensive agent, and has also shown to possess cytostatic effects mostly due to the presence of active lectins. *L. cuneifolia* (Loranthaceae), also known in Argentina by the common name of Argentine mistletoe, is locally used as a substitute of *V. album*. However, some pharmacological studies have shown that this species sometimes acts as a hypertensive agent (depending on the host) among other related symptoms. One galactoside lectin has been pointed out as being responsible, at least in part, for the cytostatic and immunomodulating activities described.

Descripción botánica

Arbusto hemiparásito, glabro, provisto de hojas alternas, simples, subsésiles, carnosas o coriáceas, con láminas espatuladas o linear-espatuladas, de 1,5 a 6 cm de largo por 0,5 a 1,5 cm de ancho. Flores hermafroditas de tonalidad rojiza-anaranjada-amarillenta, solitarias, axilares, de 3,5 a 6 cm de largo. Fruto en forma de baya globosa, negruzca, con semillas endospermadas, las cuales germinan a principios de noviembre (Kiesling, 1994; Lahitte *et al.*, 1998).

Distribución geográfica - Ecología

La especie se distribuye desde sur del Perú, Bolivia, Chile, Brasil, Uruguay y norte y centro de Argentina. En nuestro país presenta una amplia dispersión, abarcando (en sentido norte-sur) desde el noroeste hasta La Pampa, y en sentido este-oeste desde Entre Ríos y noreste de Buenos Aires hasta la precordillera andina (Varela *et al.*, 2001). En Buenos Aires, suele ser común en talares, espinillares y bosques de barranca (Fernández *et al.*, 1998; Lahitte *et al.*, 1998). Desarrolla con preferencia en leguminosas arborescentes (*Geoffroea*, *Anadenanthera*, *Prosopis* y *Acacia*), además de parasitar especies de *Cel-*

tis, *Schinus*, *Bulnesia*, *Schinopsis* y *Ephedra*. Sobre plantas cultivadas lo hace sobre manzanos, perales y pseudoacacias (Marzocca, 1997; Varela *et al.*, 2001). Por ser una especie de carácter parásita, no se desarrolló el cultivo de la misma.

Parte utilizada

Hojas y ramas.

Adulterantes

Se conocen diversas especies de Lorantáceas que crecen en la República Argentina con el nombre de *muérdago criollo* o *liga*, entre las que destacan las siguientes: *Struthanthus angustifolius* (Griseb.) Haum.; *S. uruguensis* (H. et A.) Don; *Tripodanthus acutifolius* (R. et P.) Tiegh.; *T. flagellaris* (Cham. et Schlecht.) Tiegh.; y *Tristerix verticillatus* (R. et P.) Barlow et Wiens. Dentro de los caracteres diagnósticos que identifican a la hoja, sólo *L. cuneifolia* posee esclereidas cristalíferas ramificadas. Respecto a la anatomía caulinar, el resto de las especies citadas se diferencian de *L. cuneifolia* por la presencia de súber o bien esclereidas isodiamétricas (Varela y Gurni, 1997).

Otra Lorantácea muy similar es *Psittacanthus cordatus* (Hoff.) Blume, conocida como *injerto* en la provincia de Formosa. Si bien sus hojas son macroscópicamente diferentes a *L. cuneifolia*, el hecho de venderse en herboristerías en forma muy trozada dificulta la correcta identificación. Asimismo, suele observarse en los comercios algunos materiales extrafoliares, como los tallos y las flores. Como resultado del estudio comparativo de ambas especies, es importante destacar que *L. cuneifolia* presenta esclereidas irregulares ramificadas, con cristales prismáticos en hojas y tallos; en tanto *P. cordatus* presenta esclereidas regulares, isodiamétricas, cristalíferas y células con drusas de oxalato de calcio, tanto en hojas como en tallos (Varela y Gurni, 2001). Otras especies que pueden prestarse a confusión en Argentina son *Phoradendron liga* (Gill.) Eichl., *P. pruinosum* Urb. y *Eubrachion ambiguum* (H. et A.) Engler entre otros (Varela *et al.*, 2001).

Historia

El nombre *Ligaria* deriva del término vernáculo peruano *liga*, con el cual se designa a la especie en ese país, en alusión a la capacidad de sus frutos de “ligar” o atrapar pájaros. En tanto *cuneifolia* se refiere al aspecto en forma de cuña de sus hojas. La denominación popular “muérdago criollo” fue atribuida a su semejanza con el “muérdago europeo” (*Viscum album*), de la misma familia botánica. Son prácticamente inexistentes las referencias de empleo de esta especie por etnias indígenas.

Usos etnomedicinales

Tanto la infusión de las hojas frescas como el extracto gomoso del fruto se aplican externamente sobre heridas, golpes, fracturas y lastimaduras. La infusión de las flores por vía externa tiene indicación de uso como astringente y emoliente (Lahitte *et al.*, 1998). Por vía interna, el cocimiento de las partes aéreas tendría efectos hipertensores arteriales, aunque en algunos casos paradójicamente se observaron efectos hipotensores. En medicina veterinaria, se administra la infusión a vacas que han dado a luz recientemente para facilitar el desprendimiento de la placenta (Cáceres *et al.*, 1999). En el Perú se usa en parches para consolidar las fracturas de los huesos, mientras que en algunas zonas también se usa para curar el asma y como mastix para las caries dentales (Soukup, 1986).

Otros usos: En el Perú la especie se utiliza para preparar veneno para ratas y para las “ligas” usadas en la caza de pájaros. Las ramas sirven para teñir de negro (Soukup, 1986).

Composición química

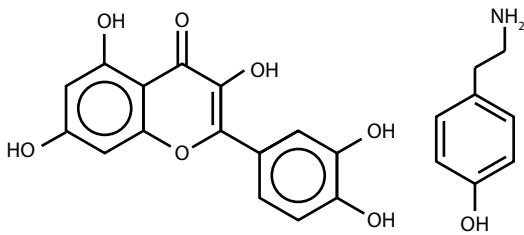
Los estudios fitoquímicos se llevaron a cabo, en su mayoría, en la planta entera, identificándose los siguientes grupos de compuestos mayoritarios:

Flavonoides: quercetina (Graziano *et al.*, 1967; Wagner *et al.*, 1998), leucoantocianidinas, catequina-4- β -ol y proantocianidinas en distinto grado de polimerización (Fernández *et al.*, 1998; Wagner, 1993).

Compuestos aminados: Los estudios en ejemplares que crecen sobre distintos hospedantes y pertenecientes a diferentes zonas geográficas demostraron la presencia (en todos los casos) de *tiramina*. En la mayoría de los casos, la concentración no superó de 10 mg por cada 100 g de material seco. En cambio, en las especies que parasitaban *chañares* (*Geoffroea decorticans*), se detectaron valores entre 120 y 360 mg/kg (Vázquez y Novo, 1989).

Otros: resina, viscina (sustancia gomosa) y saponinas. La separación de metabolitos de componentes de *L. cuneifolia*, a través de cromatografía en columna y capa fina y posterior elucidación estructural por resonancia magnética nuclear y espectrofotometría de masas, determinó la identificación de los siguientes triterpenos pentacíclicos del grupo del lupeol: betulina y ácido betulínico (Fusco *et al.*, 2003). Por su parte, la caracterización de los componentes macromoleculares mostró un perfil proteico característico que permite diferenciarlo de *V. album*. El análisis electroforético demostró la presencia de componentes de PM entre 14 y 90 kD. El análisis de extractos de *L. cuneifolia* y de *V. album*,

tanto por método de Ouchterlony como por Western Blot, y utilizando suero de ratones inmunitados con *muérdago criollo*, demostró la presencia de epitopos relacionados entre ambas especies (Wagner *et al.*, 1998).



quercetina tiramina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La mayoría de los estudios se llevaron a cabo dentro del área cardiovascular e inmuno-oncológica. A continuación se resumen los principales trabajos realizados con esta especie:

Actividad cardiovascular: Desde hace varios años, la infusión de *L. cuneifolia* ha sido empleada popularmente como agente antihipertensor arterial. Sin embargo, la información obtenida de los estudios farmacológicos demuestran un efecto contrario, el cual estaría directamente relacionado con la especie hospedante. Por ejemplo, la administración a ratas de una infusión de *L. cuneifolia* procedente de *Schinus polygamus* incrementó la presión sanguínea arterial en los animales, observándose a continuación una fase hipotensora secundaria y una disminución en la frecuencia cardíaca (Taira *et al.*, 1994). Esto, sin embargo, no ocurre cuando se suministra la infusión a ratas con bloqueo α -adrenérgico previo (*fenoxibenzamina*), observándose una caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, lo cual demuestra que en el mecanismo de acción hipertensor de esta especie estaría vinculada a receptores α -adrenérgicos.

Cabe señalar que ocurre una situación similar (en las mismas condiciones experimentales) con el suministro de una infusión de *Acacia caven*, un hospedante natural de *L. cuneifolia*. Se especula que la bradicardia observada sería una respuesta compensadora barorrefleja al aumento de la presión sanguínea (Adrados *et al.*, 1997). Cuando se realiza un pretratamiento con *atropina* (antagonista muscarínico), se observa un bloqueo de la hipotensión arterial y la bradicardia. Ello conduce a pensar en la presencia de una sustancia de naturaleza colinérgica muscarínica en las infusiones (Varela *et al.*, 2001).

En otro estudio realizado para confirmar la posible vinculación de la *tiramina* (amina simpaticomimética de acción indirecta) sobre el mecanismo presor, se procedió a vaciar las vesículas noradrenérgicas con *reserpina* (de manera que no actúen las aminas de acción indirecta). A las 48 hs de la reserpinaización se administraron infusiones de *L. cuneifolia* (huésped *Schinus polygamus*), observándose un efecto presor. Ello indica que la acción del agente vasoactivo no sería de acción indirecta (como en el caso de la *tiramina*) sino de acción directa sobre los receptores adrenérgicos (Taira *et al.*, 1994).

En el caso de ensayos con infusiones procedentes de ejemplares hospedados en chañar (*Geoffroea decorticans*) solamente se observó una acción presora arterial, pero de menor magnitud que las anteriores. Este efecto también estaría relacionado con una actividad sobre receptores α -adrenérgicos. Un nuevo estudio realizado con la infusión al 5% y diluciones a la mitad y a la cuarta parte, como forma comparativa, también demostró una acción presora arterial (en las tres concentraciones), de manera dosis-dependiente (Taira *et al.*, 2001).

En esta misma investigación, se efectuaron nuevos ensayos en ratas anestesiadas con extractos procedentes de acetato de etilo, metanol y agua de las hojas de *L. cuneifolia*. De cada extracto se obtuvo un residuo por evaporación que fue redissuelto con solución fisiológica para su posterior administración endovenosa (0,1 ml por cada 100 g de peso). Como resultado, el residuo de evaporación procedente del acetato de etilo (dosis 3 mg/kg i.v.) mostró un efecto presor pequeño, mientras que el suministro de 10 mg/kg i.v. y 30 mg/kg i.v. produjeron un descenso de la presión arterial. Con el residuo de la evaporación proveniente del agua, y administrado a dosis de 10 mg/kg y de 30 mg/kg, se obtuvo una respuesta bifásica con un primer aumento de la presión arterial, seguido de un efecto hipotensor. De acuerdo a estos resultados, los agentes presores se distribuyen en forma diferente según el solvente que se emplee para su extracción (Taira *et al.*, 2001). Los estudios presentados hasta aquí indican que los extractos de *L. cuneifolia* producen un efecto hipertensor arterial, y cuando en algunos casos se produce un efecto hipotensor arterial, el mismo sería de carácter secundario. La actividad cardíaca es muy variable, dependiendo de componentes colinérgicos y barorreflejos. En todos los casos, la especie hospedante juega un importante papel.

Inmunomodulación - Oncología experimental: El extracto acuoso de *L. cuneifolia* demostró una capacidad de inhibir la proliferación celular de esplenocitos de roedores estimulados con los mitógenos

concanavalina A (ConA) o *lipopolisacáridos* (LPS), así como también el desarrollo de células tumorales leucémicas (LB) y de mama (MMT) en roedores. En cambio, los esplenocitos normales tratados con el extracto acuoso no fueron afectados. La mayor actividad inhibitoria se observó sobre células tumorales LB (80%), mientras que la más baja se observó en esplenocitos ConA (Fernández et al., 1997).

En la actividad antes citada, los flavonoides jugarían un papel principal, en especial los identificados en el extracto acetato de etilo, en concentración de 100 µg/ml, los cuales demostraron modificar la expresión del ARNm de la IL-2, IL-10 y del TGF-beta, a diferencia de los hallados en el extracto metanólico que solo pudo modificar la expresión del ARNm de IL-10 sobre cultivos de células leucémicas LB (Cerda Zolezzi et al., 2005). Con respecto a los mecanismos de acción, se observó que el extracto produce muerte celular programada o apoptosis, estando vinculado a ello una *lectina galactósido-específica*, similar a las *lectinas* halladas en *Viscum album* (Fernández et al., 2003; Gabius et al., 1992; Cerda Zolezzi et al., 2005).

En otro estudio experimental, el tratamiento con un extracto acuoso de cultivos de macrófagos pre-activados con ConA (solos o estimulados con LPS o interferón-γ) produjo un incremento en la síntesis de *óxido nítrico* (activador macrofágico), a expensas de la activación de la enzima *óxido-nítrico-sintetasa* (Cui et al., 1994; Fernández et al., 1998). Los triterpenos pentacíclicos del grupo del lupeol (*betulina* y *ácido betulínico*) tendrían particular injerencia en la actividad antitumoral preconizada para *L. cuneifolia*, habida cuenta de reportes de actividad citotóxica para dichos compuestos, como el demostrado en *Betula alba* (Alonso, 2004; Fusco et al., 2003).

Otras acciones de interés: Un estudio realizado en ratas con dosis crecientes de extractos de *L. cuneifolia* (2,5; 3,5 y 5,5 mg/%, vías i.p. e i.v.) produjo aumento de la viscosidad sanguínea, de la concentración de hemoglobina corporcular y del índice de rigidez eritrocitaria, así como también una disminución del colesterol plasmático (esto último no observado en el suministro i.v.). A nivel de vesícula biliar se observó un incremento del flujo biliar, de la excreción de colesterol y de las sales biliares (Ferrero et al., 1999; Dominghini et al., 2004; Ferrero et al., 2006). De las fracciones enriquecidas con querctina y catequina se pudo comprobar que la prime-

ra induce rigidización (y por ello menor deformidad) en la membrana eritrocitaria, en tanto la segunda fracción demostró reducir el índice de rigidez. Ninguna de las fracciones produjo cambios plasmáticos en la secreción biliar ni en el tenor de colesterol en sangre (Dominghini et al., 2010).

Estudios *in vitro* con *1-vinil-2-pirrolidina* (vehiculizante de la fracción metanólica de *L. cuneifolia*), mostraron una acción directa sobre la membrana eritrocitaria, produciendo una transformación morfológica de discocito hacia estomatocito III. Este cambio implica una interacción de la *querctina* con la hemicapa interna de la membrana eritrocitaria (Crosetti et al., 2004).

Desde el punto de vista microbiológico, un ensayo de actividad antifúngica *in vitro* realizado en Cochabamba (Bolivia) demostró actividad contra los hongos dermatofitos *Epidermophyton flocosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* y *Microsporum canis* para el extracto (Bustamante et al., 2003). Por último, tanto el *ácido betulínico* como la *betulina* demostraron efectos inhibitorios frente a cultivos de herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1), influenza y ECHO-6 (Pavlova et al., 2003).

Toxicología - Efectos adversos

No han sido reportados dentro del uso popular de las infusiones. Tampoco se realizaron estudios de toxicidad aguda, subaguda o crónica hasta el momento.

Contraindicaciones

Hipertensión arterial, arritmias cardíacas descompensadas. No se han obtenido datos sobre inocuidad de la especie durante el embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su uso en dichas circunstancias.

Interacciones medicamentosas

El empleo de *L. cuneifolia* puede interferir con drogas empleadas en tratamientos antihipertensivos.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 3 g de hojas y tallos por taza. Tomar hasta 4 tazas diarias (Lifchitz, 1974).

Tintura: 20 g en 100 cc de alcohol 70°. Tomar 25-30 gotas, 2-3 veces al día, con un poco de agua (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Adrados H, Taira C, Wagner M, Gurni A. Análisis de extractos de *Ligaria cuneifolia* y de su hospedante *Acacia caven*. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-390.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Bustamante G, Escalante Z, Mejía U, Valdivia M, Soria J. Estudio etnobotánico y actividad antimicrobiana de plantas medicinales de valles bajos de Cochabamba. Cochabamba (Bolivia): Universidad Mayor de San Simón-Instituto de Investigaciones Bioquímico-Farmacéuticas-Programa Fármacos, Alimentos y Cosméticos (PROFAC), 2003.
- Cáceres D, Silvetti F, Soto G, Ferrer G. Las Representaciones Tecnológicas de Pequeños Productores Agropecuarios de Argentina Central. *Desarr Rur Cooperativ Agrario* 1999; 3: 57-79.
- Cerdá Zolezzi P, Fernández T, Aulicino P, Cavaliere V, et al. *Ligaria cuneifolia* flavonoid fractions modulate cell growth of normal lymphocytes and tumor cells as well as multidrug resistant cells. *Immunobiology* 2005; 209: 737-749.
- Crosetti D, Dominghini A, Ferrero M, Álvarez L, et al. Efectos in vitro de vehiculizantes de la fracción metanólica de *Ligaria cuneifolia* sobre la forma eritrocitaria. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-90.
- Cui S, Reichner J, Mateo R, Albina J. Activated murine macrophages induce apoptosis in tumour cells through nitric oxide-dependent or independent mechanism. *Cancer Res.* 1994; 54: 2462-2467.
- Dominighini A, Ferrero M, Mengarelli G, Ronco M, et al. Hemorrhagic changes induced by aqueous extract of *Ligaria cuneifolia*: treatment by two different administration routes. *Clin Hemorheol Microcircul.* 2004; 31: 113-121.
- Dominighini A, Ferrero M, Crosetti D, Álvarez M de L, et al. Effect of *Ligaria cuneifolia* catechin- and quercetin-enriched fractions on hemorheology and plasma cholesterol. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 44(3): 217-25.
- Fernández T, Caldas López E, Wagner M, Varela B, et al. Apoptosis induction by extracts of hemiparasitic plants from the Argentine flora. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-299.
- Fernández T, Wagner M, Varela B, Ricco R, et al. Study of an Argentine mistletoe, the hemiparasite *Ligaria cuneifolia* (R et P Tiegh (Loranthaceae). *J Ethnopharmacol.* 1998; 62: 25-34.
- Ferraro M, Mengarelli G, Álvarez L, Wagner M, et al. Efecto del tratamiento con dosis crecientes de *Ligaria cuneifolia* sobre parámetros hemorreológicos y secreción biliar en la rata. III Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-40.
- Ferrero M, Crosetti D, Domenghini A, Wagner M, et al. Fracción metanólica de *Ligaria cuneifolia* "muérdago criollo": efecto sobre parámetros hemorreológicos y secreción biliar. *Dominguezia.* 2006; 22(1): 27-33.
- Fusco M, Rivera Latorre P, Inostroza P, San Martín B, Petenatti E. *Ligaria cuneifolia* (Loranthaceae). Nueva fuente de betulina y su derivado ácido. *Bol Soc Arg Bot.* 2003; 38 (Supl): 208.
- Gabius S, Joshi S, Kayser K, Gabius H. The galactoside-specific lectin from mistletoe as biological response modifier. *Int J Oncol.* 1992; 1: 705-708.
- Graziano M, Widmer G, Julián R, Coussio J. Flavonoids from the argentine mistletoe *Psittacanthus cuneifolius*. *Phytochemistry.* 1967; 6: 1709-1711.
- Kiesling R. Flora de San Juan. Buenos Aires: Vázquez Mazzini, 1994.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía Práctica de Botánica Medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina: Exóticas e indígenas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Pavlova N, Savinova O, Nikolaeva S, Boreko E, Flekhter O. Antiviral activity of betulin, betulinic acid and betulonic acids against some enveloped and non-enveloped viruses. *Fitoterapia.* 2003; 74: 535-537.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Taira C, Wagner M, Adrados H, Pino R, Gurni A. Estudio farmacológico de un agente vasoactivo presente en *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia*. *Acta Farm Bonaerense* 1994; 13: 91-95.
- Taira C, Wagner M, Gurni A. Efectos de diferentes extractos de muérdago criollo (*Ligaria cuneifolia*) sobre la presión arterial. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-108.
- Varela B, Gurni A. Anatomía comparada de Lorantáceas argentinas empleadas en medicina popular. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-435.

- Varela B, Gurni A. Estudios micrográficos de dos hemiparásitas argentinas usadas en medicina popular. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-35.
- Varela B, Fernández T, Taira C, Cerdá Zolezzi P, *et al.* El muérdago criollo, *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh (Loranthaceae). Desde el uso popular hacia el estudio de los efectos farmacológicos. Dominguezia. 2001; 17: 31-50.
- Vázquez y Novo S, Wagner M, Gurni A, Rondina R. Importancia toxicológica de la presencia de sustancias aminadas en ejemplares de *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia* colectados en diferentes áreas de la República Argentina. Acta Farm Bonaerense 1989; 8: 23-29.
- Wagner M. Estudio fitoquímicos comparativos de los flavonoides de Loranthaceae de la flora argentina. Relación con el muérdago europeo. Tesis Doctoral. Univ. Buenos Aires, 1993.
- Wagner M, Fernández T, Varela B, Álvarez E, *et al.* Anatomical, phytochemical and immunochemical studies on *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. (Loranthaceae). Pharmac Biol. 1998; 36: 1-9.

Muña muña

Nombre Científico: *Satureja parvifolia* (Phil.) Epling.

Familia: Labiateae (Lamiaceae).

Sinonimia: *Bystropogon minutus* Briq., *Clinopodium gilliesii* (Benth.) Kuntze.; *Micromeria eugenoides* (Griseb) Hieron., *M.gilliesii* Benth., *Oreosphaucus parvifolia* Phil., *Satureja eugenoides* Griseb., *S. gilliesii* (Benth.) Briq.; *S. oligantha* Briq., *Xenopoma eugenoides* Griseb.

Nombres populares:

Español: *muña muña, hierba del amor* (Argentina)



Resumen

La muña muña (*Satureja parvifolia* - Labiateae) es una especie típica de la alta montaña, ubicándose preferentemente en la zona noroeste de nuestro país, sur de Perú, norte de Chile y Bolivia. Actualmente goza de mucha popularidad en Argentina como planta afrodisíaca, existiendo al menos un estudio preliminar y alentador en ese aspecto. Hasta el momento, también cabe destacar las propiedades antimicrobianas, antimaláricas y digestivas de esta especie, algunas de las cuales han sido comprobadas desde el punto de vista farmacológico.

Summary

Muña muña (Satureja parvifolia - Labiateae) is a highlands shrub that grows in Northwestern Argentina, Southern Peru, Northern Chile and Bolivia. Highly reputed in Argentina as an aphrodisiac, there is at least one preliminary study that could account for the effects of this species on sexual behaviour. The antimicrobial, antimalarial and digestive properties are also of importance, some of which have been validated from a pharmacological point of view.

Descripción botánica

Arbusto hasta 2 m de alto; ramas delgadas, escasamente pubescente, con pequeños pelos rizados; hojas de 3-20 mm de largo por 1-4 de ancho, generalmente oblongas, obtusas en las dos extremidades, subsésiles, enteras, con pubescencia fina en ambas caras; flores por lo común solitarias en las axilas a veces en pequeñas cimas con 3-6 flores, sostenidas por pedicelos de 1 mm de largo; tubo del cáliz escasamente veloso con pelos rizados, de 1-1,5 mm de largo, agudos, más o menos recorvados; tubo de la corola de 1,2-1,4 mm de largo; estambres diminutos, inclusos; aquenios oblongos-obovados, obtusos en el ápice o algo agudos. Florece en verano (Cabrera, 1993)

noroeste de Argentina (provincias de Jujuy, Salta, Tucumán) y la región de Cuyo (Catamarca y La Rioja), entre los 1.300 y 3.000 m.s.n.m. (Viturro *et al.*, 1997). Los estudios ambientales descritos por Kai (2002), plantean que *S. parvifolia* es una especie versátil, con un amplio rango de tolerancia a variación de las condiciones ambientales, especialmente a la sequía y a las heladas, aunque su crecimiento es óptimo en la época de lluvias, cuando la disponibilidad de agua no es un factor limitante. Esta especie también tolera suelos ácidos de moderada humedad. Prefiere los sitios soleados y bien drenados.

Agrotecnología de cultivo

Su amplia disponibilidad hace que la producción provenga en su totalidad de la recolección silvestre. Sin embargo no es de difícil cultivo, el cual puede iniciarse tanto a partir de semillas como de gajos, siendo este último método el más conveniente y sencillo (Herbotecnia, 2004).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Satureja* presenta más de 100 especies, distribuidas en las regiones templadas de ambos hemisferios, muchas de las cuales son aromáticas. *S. parvifolia* se encuentra en mesetas y en la alta montaña del sur de Perú, norte de Chile y región

Parte utilizada

Hojas y tallos tiernos.

Historia

El nombre del género *Satureja* proviene del latín *satura*, harto, satisfecho, por su supuesta propiedad digestiva. Durante muchos siglos esta especie ha sido empleada por las distintas etnias que habitaron el noroeste de Argentina como estomáquica y contra infecciones diversas. Inicialmente la *muña muña* se comenzó a estudiar por Ducloux y Zelada en 1925, y más tarde por Fester en 1961.

Usos etnomedicinales

La actividad afrodisíaca de *muña muña* está citada por varios autores a partir de su empleo popular en la región noroeste del país (Burgstaller Chiriani, 1994; Ratera y Ratera, 1980; Toursarkissian, 1980). En esa misma región se emplea la infusión al 2% (sola o mezclada con *arcayuyo* y azúcar) para combatir el “empacho” (indigestión) en los niños. En la comunidad puneña de Yavi (Jujuy) emplean la planta junto con harina de maíz y agua para la preparación de una comida llamada “pire”. En adultos se emplean como estomáquico (eupéptico) y ligeramente purgante. También como emenagogo y contra la infertilidad en la mujer. En la puna la infusión se le da de beber a las ovejas para que tengan más leche.

Composición química

Aceite esencial: Se obtiene de la partes aéreas en una proporción que varía entre 1 y 4%. En ejemplares recolectados en el noroeste del país se identificaron óxido de *piperitona* (30-67%), *carvacrol* (34%), acetato de *carvacrilo* (15%), *p-cimeno* (14%), óxido de *piperitenona* (13%), *mentol* (10-20%), *linalol* (3%), *lipiona* y *dihidrolipiona*, *carvona*, *linalol*, *isopulegol*, *pulegona*, α y β -*pineno*, *limoneno*, *1,8-cineol*, *sabineno* (Viturro et al., 1997a). La composición y porcentaje de estos componentes varía según la altura y región, pero no varían mucho con los días de oreado. Por ejemplo, en Tafí del Valle, Tucumán, se detectaron ejemplares con altos porcentajes de *dihidrolipiona* como componente mayoritario (41,50%) y *lipiona* (19,25%) en segundo lugar (Viturro y Molina, 1997). En cambio, en Los Cardones, el componente mayoritario fue el acetato de *carvacol* (30,5%) (Viturro et al., 2007).

En ejemplares recolectados en la provincia de San Juan, el 83.23% del aceite esencial estuvo compuesto por los siguientes componentes: *piperitona* (34.86%), *piperitenona* (27.27%), *piperitenona epóxido-cis*-(15.07%) y *pepineota óxido* (6.03%). (Almeida et al., 2004). En San Luis se detectaron como componentes mayoritarios la *pulegona*

(39,1%) y *cis-dihidrocarvona* (31,7%) (Elechosa et al., 2003). En Córdoba se obtuvieron los siguientes compuestos: *mentol* (71.95%), *mentona* (6.79%), *neoisomentol* (4,71%), *pulegona* (3.75%), *limoneno* (2.37%), *sabineno* (0.67%), etc (Zygadlo et al., 1995).

Otros: Se identificaron *flavonoides*, los cuales se tratarían de compuestos 3',4' dihidroxilados en el anillo B y derivados 3-O-glicosilados (Hernández et al., 2000). También *eriodictiol*, *luteolina* y los ácidos *ursólico* y *oleanólico* (van Baren et al., 2006).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento se destacan las propiedades antimicrobianas y los estudios preliminares en el área reproductiva sexual. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antimicrobiana: Se realizaron ensayos de actividad antimicrobiana muy promisorios con esta especie. Por ejemplo, en un estudio realizado por Hernández et al. (1999; 2000) se ensayaron diferentes fracciones obtenidas con solventes de distinta polaridad: n-hexano, cloroformo, acetato de etilo y agua. El extracto acuoso demostró ser el más eficaz, generando halos de inhibición de 5 mm frente a *Staphylococcus aureus*. No se observaron halos inhibitorios frente a *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* y *Escherichia coli*. El extracto acuoso, en cambio, mostró actividad frente a *E. coli* (10 mm), *Pseudomonas aeuroginosa* (11 mm), *Shigella sp.* (11 mm), *Streptococcus pyogens* (6 mm) y *S. aureus* (8 mm). La actividad antimicrobiana para el extracto hexáñico fue negativa (Hernández et al., 1999; 2000). En principio la mayor actividad antimicrobiana estaría relacionada no solo con los componentes del aceite esencial, sino también con la presencia de flavonoides mono y dihidroxilados en el anillo B (Hernández et al., 2000).

En otro estudio efectuado utilizando el método de difusión en agar se evaluó la actividad del extracto etanólico en una concentración de 50 mg/ml, observándose halos inhibitorios para *Staphylococcus cohnii* (15,3 mm), *S. epidermidis* (16 mm), *S. aureus* (13 mm), *B. subtilis* (15 mm), *E. coli* (17,6 mm), *Klebsiella pneumoniae* (15 mm), *P. aeruginosa* (15,3 mm), *Salmonella sp* (13 mm) y *Serratia sp.* 15,3 mm (Feresin et al., 2000).

En el ámbito de la actividad antifúngica, cabe destacar que el aceite esencial inhibió el crecimiento in vitro de los dermatofitos *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *T. rubrum* Lima et al., 2011).

Con respecto al efecto de *S. parvifolia* sobre algunos agentes causantes de parasitosis, es interesante destacar que se observó actividad *in vitro* del aceite esencial frente a *Trypanosoma cruzi* en concentración de 250 mg/mL. Los componentes responsables de dicha actividad estarían relacionados con la presencia de óxido de piperitona, piperitenona y lipiafenol. El extracto orgánico, a una concentración de 100 microg/ml, también mostró actividad tripanocida superior al 70% en epimastigotes del parásito en cuestión (Sülsen *et al.*, 2006). En cambio, no se observó actividad frente a *Leishmania sp.* (Fournet *et al.*, 1999).

Finalmente, en un estudio *in vitro* para determinar el efecto del extracto metanólico frente a *Plasmodium falciparum* cloroquina/pirimetamina-resistente, se observó una actividad antiplasmódica con una IC₅₀ = 3 mg/ml. En este caso, el extracto acuoso también demostró ser activo (Debenedetti *et al.*, 2002). Un estudio posterior (van Baren *et al.*, 2006) mostró que los compuestos eriodictiol, luteolina y los ácidos ursólico y oleanólico serían los responsables de la actividad antiplasmódica descripta (cepas ensayadas: *P. falciparum* K1 y 3D7), con valores de IC₅₀ iguales a 17.2 microg/ml, 6.4 microg/ml, 4.9 microg/ml y 9.3 microg/ml, respectivamente. En el estudio en cuestión, el eriodictiol mostró la mayor selectividad, posiblemente gracias a su baja citotoxicidad según lo observado en líneas celulares KB (IC₅₀ = 174.2 microg/ml).

Actividad afrodisíaca: En un estudio efectuado sobre músculo liso de tiras de cuerpo cavernoso obtenidas de cobayos se observó un efecto relajante (dosis dependiente) para el extracto diclorometálico del orden del 95% para una concentración de 2,5 mg/ml. Cuando se ensayó el extracto metanólico, se obtuvo un 84% de relajación con una concentración de 10 mg/ml. Estos resultados son similares a los obtenidos con los mismos extractos elaborados a partir de *Turnera diffusa* (*damiana*) (Hnatyszyn *et al.*, 2003).

Acción antioxidante: En un screening de actividad antioxidante *in vitro* de plantas medicinales argentinas utilizando el método de quimioluminiscencia

inducida con hidroperóxido de terbutilo en homogeneizados hepáticos, se observó una inhibición en el estrés oxidativo del orden del 64% para el extracto acuoso a una concentración de 1000 ug/ml. Sin embargo, se observó una acción contraria (pro-oxidante) en concentraciones de 100 y 10 ug/ml, lo que indicaría una suerte de competencia entre compuestos de carácter pro-oxidante y oxidante dentro del extracto (Desmarchelier *et al.*, 1997).

Otras actividades de especial interés: La *S. parvifolia* puede dar en infusión (mate) teniendo por ello buenas perspectivas medicinales, ya que es un buen digestivo, es antimicrobiano, ayuda a combatir el mal de altura y refuerza el sistema inmune (Fonturbel, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

En las dosis habituales la *muña muña* por lo general es bien tolerada. Sólo se mencionan algunos casos de intolerancia digestiva y cefaleas. Estudios de toxicidad aguda efectuados utilizando el bioensayo de *Artemia salina* a partir del extracto acuoso arrojaron un resultado positivo en una concentración de 10 mg/ml. Esta cifra se considera como el límite máximo para diferenciar entre extractos acuosos tóxicos de aquellos no tóxicos. En virtud de ello no se recomienda la toma de infusiones de *muña muña* durante períodos prolongados (Mongelli *et al.*, 1995).

Contraindicaciones

En virtud de la falta de ensayos que prueben la inocuidad de *S. parvifolia* en la etapa gestacional, no se recomienda su empleo durante el embarazo y la lactancia.

Formas galénicas

Infusión: Al 2%, a razón de 2-3 tazas al día. Se recomienda en casos de trastornos digestivos.

Decocción: Como afrodisíaco se preparan cocimientos al 2%, a razón de 3 tazas al día.

Tintura madre: Se prepara con 25 g de partes aéreas en 100 cc de alcohol de 70°. Se administran 25-30 gotas, 3 veces al día.

Referencias

- Almeida N, Duschatzky C, Lampasona M, Schuff C, et al. Composición del aceite esencial de *Satureja parvifolia* de San Juan. VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-36.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Bueno Aires: Edicial, 1994.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Jujuy. Parte IX. Buenos Aires: Colección Científica INTA, 1993.
- Debenedetti S, Muschietti L, Van Baren C, Clavin M, et al. In vitro antiplasmodial activity of extracts of Argentinian plants. J Ethnopharmacol. 2002; 80: 163-166.
- Desmarchelier C, Novoa Bermudez M, Coussio J, Ciccia G, Boveris A. Antioxidant and prooxidant activities in aqueous extracts of Argentine plants. Intl J Pharmacog. 1997; 35: 116-120.
- Elechosa M, Juárez A, Molina A, Strasser B, et al. Estudios fitoquímicos en poblaciones de especies aromáticas nativas de San Luis. Bol Soc Arg Bot. 2003; 38 (Supl): 207.
- Feresin G, Tapia A, Bustos D. Antibacterial activity of some medicinal plants from San Juan, Argentina. Fitoterapia. 2000; 71: 429-432.
- Fontúrbel F. Conservación de ecosistemas: un nuevo paradigma en la conservación de la biodiversidad. Ciencia Abierta Int. 2004; 23: 1-18.
- Fournet A, Viturro C, Molina A. Evaluación de actividad antiparasitaria de aceites esenciales de especies aromáticas de Jujuy (Argentina). 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile, 1999.
- Herbotecnia. Cultivo de *Satureja parvifolia* (muña muña). 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Hernández N, Tereschuk M, Abdala L. Bioassays of satureja parvifolia. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile, 1999.
- Hernández N, Tereschuk M, Abdala R. Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafi del Valle (Tucumán), Argentina. J Ethnopharmacol. 2000; 73: 317-322.
- Hnatyszyn O, Moscatelli V, García J, Rondina R, et al. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pig. Phytomedicine. 2003; 10: 669-674.
- Kai M. Muña-muña (*Satureja parvifolia*). Crop & Food Research, Broad Sheet, 2002; 136: 2.
- Lima B, López S, Luna L, Agüero MB, et al. Essential oils of medicinal plants from the central andes of Argentina: chemical composition, and antifungal, antibacterial, and insect-repellent activities. Chem Biodivers. 2011; 8: 924-36.
- Molina A, Viturro C, Heit C, Juárez M, Elechosa M. Composición de volátiles de *Satureja parvifolia* y *Satureja odorata* del centro de Argentina. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2000. Abstract.
- Mongelli E, Coussio J, Ciccia G. Estudio de toxicidad aguda de plantas medicinales argentinas mediante el bioensayo de *Artemia salina*. Dominguezia. 1995; 12: 35-38.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1981.
- Sülsen V, Güida C, Coussio J, Paveto C, et al. In vitro evaluation of trypanocidal activity in plants used in Argentine traditional medicine. Parasitol Res. 2006; 98: 370-4.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Van Baren C, Anao I, Leo Di Lira P, Debenedetti S, et al. Triterpenic acids and flavonoids from *Satureja parvifolia*. Evaluation of their antiprotozoal activity. Z Naturforsch C. 2006; 61: 189-92.
- Viturro C, Molina A. Composición del aceite esencial de *Satureja parvifolia* de la puna jujeña. Wocmap II. Mendoza (Argentina). 10-15 nov 1997. Abstract P-010.
- Viturro C, Molina A, Saavedra O, Campos E, Molina S. Aceites esenciales no tradicionales a partir de algunas especies aromáticas silvestres. Anales de Saipa. 1997; 15: 41-48.
- Viturro C, Molina A, Heit C, Elechosa M, et al. Evaluation of the composition of the essential oils of *Satureja boliviiana*, *S. odora* and *S. parvifolia* obtained from samples collected in Tucumán, Argentina. Blacpma 2007; 6(5): 288-90
- Zygaldo J, Merino E, Guzmán C, Ariza Espinar L. Composición del aceite esencial de *Satureja odora* y *Satureja parvifolia*. Anales de Saipa. 1995; 13: 139-143.

Nencia

Nombre Científico: *Gentianella achalensis* (Hieron. ex Gilg.) T.N. Ho & S.W. Liu.

Familia: Gentianaceae.

Nombres populares:

Español: *nencia, pasto amargo, pasto blanco* (Argentina).

Inglés: *bitter grass*.



Resumen

Gentianella achalensis (Gencianáceas) pertenece al género de plantas conocidas como nencias, las cuales se utilizan, entre otros usos, como aperitivas, digestivas y hepatoprotectoras. En virtud del actual conocimiento de la composición química de *G. achalensis*, especie rica en secoiridoides y xantonas, ello ha permitido convalidar su empleo tradicional, siendo el mismo comparable al de la reconocida genciana europea (*Gentiana lutea*). Por otro lado, los ensayos farmacológicos realizados con el fin de determinar su actividad antiinflamatoria (para un eventual uso tópico) han sido alentadores.

Summary

Gentianella achalensis (Gentianaceae) belongs to a genus of plants locally known as nencias (or bitter grass in English), and is mostly used as an aperitif, digestive and hepatoprotective agent. Due to the fact that *G. achalensis* is a proven source of certain chemical compounds such as secoiridoids and xanthones, it is therefore acceptable to think of this plant as a local version of the renown European *Gentiana lutea*. At least one pharmacological study has shown topic antiinflammatory activity in the extracts of this species.

Descripción botánica

Planta anual o perenne, de pequeña altura, raíz retorcida, rugosa y agrietada; tallo herbáceo, corto, de color marrón oscuro; hojas pequeñas de 0,5-1 cm de diámetro, simples, opuestas, lanceoladas, sésiles, de color verde; flores solitarias dispuestas en inflorescencias cimosas, color violáceo o alilado. El fruto es una cápsula dehiscente, con gran cantidad de semillas en su interior (Sánchez, 1999). Varias especies de *Gentiana*, subgénero *Gentianella* (Gentianaceae) han sido transferidas en los últimos 50 años al género *Gentianella*. Entre las especies reclasificadas se encuentran varias conocidas con el nombre vulgar de *nencias* (Nadinic *et al.*, 1999a).

planta se distribuye en el centro y noroeste de Argentina, creciendo en altitudes comprendidas entre los 1.500-2000 metros (pre-cordillera andina). Otras especies del género habitan en ecosistemas similares del continente, como por ejemplo *G. alborosea* en los Andes del Perú u Bolivia.

Parte utilizada

Se emplean las partes aéreas en flor (Filippa y Barboza, 2004).

Adulterantes

Entre los adulterantes o sustitutos que se han podido verificar para esta especie, figuran otras plantas también conocidas como "nencias", entre las cuales destacan: *Gentianella riojae* (Gilg) Fabris ex J.S. Pringle, *G. parviflora* (Gris) T.N. HO, *G. multicaulis* (Gillies ex Grisreb.) y *G. florida* (Gris.) Holub, de componentes fitoquímicos y propiedades digestivas

Distribución geográfica - Ecología

La familia Gentianaceae comprende 75 géneros y cerca de mil especies distribuidas ampliamente, la mayoría en regiones de clima frío y húmedo. La

similares. La similitud de los perfiles cromatográficos de *Gentianella achalensis* y *G. florida* justificaría posteriores estudios tendientes a reconfirmar la identidad de los productos que contemplan en su composición la inclusión de plantas con el nombre de "nencia".

En ese sentido, el análisis por cromatografía en capa delgada (TLC) sería una herramienta útil en el control de calidad de las "nencias" comerciales y en especial, de las preparaciones que se realicen con *G. achalensis*. Debe tenerse en cuenta que la *nencia* que se suele comercializar en herboristerías proviene generalmente de las provincias de Córdoba y San Luis (Nadinic *et al.*, 1997; 1999b).

Historia

El nombre popular *nencia* posiblemente sea una deformación de *genciana*, dada las similitudes con esta especie. El nombre de especie *achalensis*, hace mención a su hallazgo inicial en la zona conocida como pampa de Achala (provincia de Córdoba).

Usos etnomedicinales

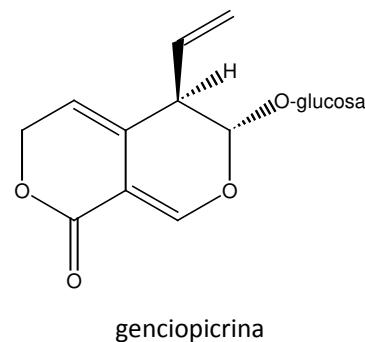
Utilizada en la medicina tradicional y popular argentina en forma de infusión, como tónico amargo, febrífugo, hepatoprotector, en trastornos nerviosos y como sucedáneo de la *genciana* europea. Algunos recomiendan consumir la leche de vacas o cabras que se alimentan de esta especie, ya que popularmente se considera a este leche (de sabor amargo) con propiedades benéficas para el sistema digestivo (Ratera & Ratera, 1980).

Otros usos

El carácter amargo de las *nencias* es aprovechado por la industria licorera, en la elaboración de bebidas amargas.

Constitución química

Partes aéreas: En extractos hidroalcohólicos, cloruro-metilénicos y metanólicos se identificaron xantonas (1,3,5,8-tetrahidroxigenada y sus O-glucósidos: *bellidifolina*, *bellidifolina-8-glucósido*, *demetylbellidifolina*, *isobellidifolina*, *8-glucosilbellidifolina*, *demetylbellidifolina-8-glucósido*, *metilbellidifolina* = *swerchirina*; C-glicosilxantonas: *mangiferina*, *xantona* 1,3,7,8-tetraoxigenada: *swertianina*), secoirioides (*genciopicrósido* = *genciopicrina*, *swertia*-*marina*, *amarogentina* y *swerósido*). Se menciona también la presencia de C-glicosilflavonoides (*swertisina*, *isovitexina*, *isoorientina*), dos bisxantonas (3-O-demetylswertipunicósido y *swertiabixantona*) y los ácidos triterpénicos: *ácido oleánico* y *ácido urósílico* (Nadinic *et al.*, 1995, 1997 y 2000; Filippa *et al.*, 2002).



genciopicrina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se llevaron a cabo estudios en humanos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta:

Actividad tónico-digestiva: Si bien aún no hay trabajos clínicos con esta especie, la sola presencia de compuestos amargos como los *secoríoides*, justifica su empleo en esta área. Un estudio realizado con varias *nencias* recolectadas en la zona de pre-cordillera argentina determinó, en promedio, un índice de amargor para los extractos etanólico y acuoso > 2.000 (Nadinic *et al.*, 1997).

En este sentido se especificó que el grado de amargor, como requisito para su incorporación en diferentes farmacopeas europeas, no debe ser inferior a 10.000, debiendo contener no menos de 33% de extractivo soluble en agua. Haciendo un estudio comparativo con *Gentiana lutea*, cuya raíz y rizoma contienen un índice de amargor comprendido entre 10.000-30.000, se determinó que el principio mayoritario *genciopicrina* (2-3% respecto a la droga seca) presenta un índice de amargor de 12.000 (Vila, 1998). Es importante destacar que tanto la *genciopicrina* como la *swertia*-*amarina* se hallan presentes en *Gentiana lutea* (*genciana europea*), de reconocida actividad amargo-eupética. Habrá de tenerse en cuenta que las sustancias amargas se comportan como estimulantes de las funciones digestivas (aperitivas, orexígenas, colagogas, coleréticas y laxantes suaves), interviniendo en la activación de las terminales nerviosas gustativas (efecto sialogogo), aunque se desconoce el mecanismo íntimo de su acción eupética. Se postula que producen en primera instancia una fase de inhibición gástrica, seguida posteriormente de una acción estimulante de las secreciones salivales, gástricas y del peristaltismo, con aumento del flujo sanguíneo hacia los órganos digestivos (Alonso, 2004).

Actividad antiinflamatoria: En un estudio se investigó la actividad antiinflamatoria por vía tópica de los extractos petrólico, metanólico y diclorometánico elaborados a partir de las flores de *G. achalensis*. Para ello, se utilizaron dos modelos de inducción: edema auricular inducido con TPA (12-O-tetradecanoil-forbol) en ratones, y edema plantar inducido con carragenina en ratas. Sólo se observó actividad antiinflamatoria en el extracto diclorometánico y en una de sus fracciones (en concentración de 1 mg/ oreja), específicamente en el primer modelo. Se verificó la presencia de ácido ursólico y ácido oleánlico en la fracción activa, que podrían estar involucrados en la acción farmacológica descrita. Cabe señalar que dicha fracción demostró una inhibición del proceso inflamatorio del orden del 77,3% versus un 60,7% de indometacina (Nadinic *et al.* 1999). Un estudio *in vitro* previo, realizado con el extracto de cloruro de metíleno de *G. achalensis*, a dosis de 200 mg/k, demostró propiedades antiinflamatorias del orden del 36% (Coussio y Debenedetti, 1997).

Actividad antimicrobiana: Tanto el extracto acuoso como el metanólico de la planta entera de *G. achalensis* demostraron efectos inhibitorios *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*. El fraccionamiento bioguiado de 2 fracciones activas identificó, en la primera de ellas, la presencia de dos secoiridoides (*genciopicrina* y *swerosido*) y en la fracción restante, la *xantona demetibellidifolina*, sustancias todas ellas responsables de dicha actividad (Nadinic *et al.*, 1996; 2002). Se observó actividad antimicrobiana *in vitro* para un extracto etanólico (95%) de una especie de *Gentianella* para los siguientes microorganismos: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. y *Serratia* sp. Los resultados, en cambio, fueron negativos para *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (Feresin *et al.*, 2000). En otro estudio *in vitro* realizado con extractos de esta especie, no se observó actividad inhibitoria frente a *Salmonella typhi* (Pérez y Ane-sini, 1994).

Otras acciones de interés: La *genciopicrina* en forma aislada mostró actividad antimálarica (Wang y Lou, 1987). También se observó actividad antioxidante moderada en el extracto acuoso de *G. achalensis*, *G. florida* y *G. riojae*, a concentraciones altas (Desmarchelier *et al.*, 1997). En la búsqueda de especies con posibles efectos citotóxicos, el extracto diclorometánico de *G. achalensis* presentó una LC_{50} = <200 µg en el test de *Artemia salina*, lo cual abre

las puertas a futuras investigaciones en el área oncológica (Mongelli *et al.*, 1996). Las *xantonas* de *G. achalensis* evidenciaron propiedades inhibitorias *in vitro* sobre la enzima *monoaminoxidasa* (efecto IMAO) así como también propiedades hipoglucemiantes (Coussio y Debenedetti, 1997).

Farmacocinética

Por ahora solo se conoce que la *genciopicrina*, una vez ingresada al organismo, es metabolizada por bacterias del tracto intestinal, en especial *Veillonella parvula*, generando metabolitos tales como *eritrocentaurina* y *genciopicral*, entre otros (El Sedawy *et al.*, 1989).

Toxicología - Efectos adversos

La información de empleo tradicional indica que su uso, en dosis adecuadas, no presentaría efectos adversos. Se estableció la baja toxicidad de la infusión (>14 g planta seca / kg). El estudio de toxicidad aguda por vía oral en ratas del extracto acuoso liofilitizado (en una dosis de 1,87 g/k, equivalente a unas 100 veces por encima de la dosis estimada en humanos) resultó negativo. Los animales no mostraron cambios significativos en el consumo de agua y alimentos, como así tampoco se produjeron cambios en el peso o en el perfil de conducta. La necropsia (efectuada al día 15º) no demostró alteraciones macroscópicas de las principales vísceras orgánicas (Gorzalczany *et al.*, 1999). El extracto de cloruro de metíleno de *G. achalensis* demostró toxicidad en el test de *Artemia salina*, mostrando una LC_{50} = 37 ppm; en tanto el ácido oleánico evidenció una LC_{50} = 0.5 ppm (Coussio y Debenedetti, 1997).

Contraindicaciones

El sabor desgradable que produce en la leche durante la lactancia desaconseja la toma de *nencias* en madres que estén amamantando a sus bebés. También se desaconseja su empleo en caso de úlceras gastroduodenales en actividad, dada la presencia de compuestos amargos activadores de las secreciones gástricas.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 25-30 g/l de las partes aéreas. Como aperitivo tomar 1 taza antes de cada comida principal. Como digestivo y hepático, 1 taza después de cada comida (Parker J., 1982).

Tintura: 20 g de partes aéreas en 100 cc. de alcohol (70%). Tomar 30 gotas 3 veces al día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Burgstaller Chiriani C. *La Vuelta a los Vegetales*. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994; 166.
- Coussio J, Debenedetti S. Gentianella: Plantas argentinas como fuente natural de compuestos con actividad biológica. Informe FA083. Secretaría de Ciencia y Técnica. Conicet, Argentina, 1997.
- Desmarchelier C, Novoa Bermudez MJ, Coussio J, Ciccia G, Boveris A. Antioxidant and prooxidant activities in aqueous extracts of Argentine plants. *Intl J Pharmacog*. 1997; 35: 116-120.
- El Sedawy A, Hattori M, Kobashi K, Namba T. Metabolism of gentiopicroside (gentiopicrin) by human intestinal bacteria. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989; 37: 2435-2437.
- Feresin G, Tapia A, Bustos D. Antibacterial activity of some medicinal plants from San Juan, Argentina. *Fitoterapia*. 2000; 71: 429-432.
- Filippa E, Barboza G. Caracterización morfoanatómica de las "nencias" de uso medicinal en la Argentina. VIIIº Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-31.
- Filippa E, Rosella M, Rossi J, Barboza J, et al. Estudio fitoquímico de *Gentianella parviflora* (Griseb.) T.N. HO. (Gentianaceae). 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract 36.
- Gorzalcany S, Rojo A, Rondina R, Debenedetti S, Acevedo C. Estudio de toxicidad aguda por vía oral de plantas medicinales argentinas. *Acta Farm Bonaerense*. 1999; 18: 221-4.
- Mongelli E, Martino V, Coussio J, Ciccia G. Screening of Argentine medicinal plants using the brine shrimp microwell citotoxicity assay. *Pharmacol Biol*. 1996; 34: 249-254.
- Nadinic E. Estudio farmacognóstico de una planta medicinal argentina conocida como "nencia": *Gentianella achalensis* (Gilg.) HO & Liu. Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Tesis de Doctorado. 1995.
- Nadinic E, Penna C, Saavedra C, Coussio J, et al. Compuestos con actividad antimicrobiana presentes en *Gentianella achalensis*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996. Abstract M6.
- Nadinic E, Saavedra C, Di Leo Lira P, Bandoni A, Debenedetti S. Tetraoxxygenated xanthones from *Gentianella florida*. *Int J of Pharmacognosy*. 1997; 35 (5): 1-3.
- Nadinic E, López P, Saavedra C, Spegazzini E, et al. Analytical assays of Argentine herbal drugs known as "nencia". II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-473.
- Nadinic E, Saavedra C, López P, Rubio M, Debenedetti S. Xanthones with IMAO activity from *Gentianella achalensis*. 46º Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research, Vienna, 1998.
- Nadinic E, López P, Debenedetti S. Compuestos amargos presentes en "nencia" proveniente de La Rioja. XII Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Córdoba, Argentina, 1999a. Abstract P-43.
- Nadinic E, Gorzalcany S, Rojo A, van Baren C, et al. Topical anti-inflammatory activity of *Gentianella achalensis*. *Fitoterapia*. 1999b; 70: 166-171.
- Nadinic E, López P, Saavedra C, Spegazzini E, et al. Analytical Assays of Argentine Herbal Drugs Known As 'Nencia'. *Acta Horticulturae* 1999; 503: 155-161.
- Nadinic E, Penna C, Saavedra C, Coussio J, et al. Aislamiento de los compuestos con actividad antimicrobiana de extractos de *Gentianella achalensis* (Gentianaceae). *Acta Farm Bonaerense*. 2002; 21: 123-130.
- Parker J. Mil plantas medicinales. Buenos Aires: Caymi, 1982.
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol*. 1993; 44: 41-46.
- Ratera L, Ratera M. Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Sánchez Z. Gentianellas. *Natura Medicatrix*. 1999; 52: 44-45.
- Vila R. Fitoterapia de la secreción y la motilidad gástricas. Curso de Fitoterapia. Lab. Sandoz, Barcelona (España), Módulo 2, 1998; 35-40.
- Wang Y, Lou Z. Antimalarial activity of Tibetan medicinal plants. *Clinical Pharm Bull*. 1987; 22: 153.

Neneo

Nombre Científico: *Mulinum spinosum* (Cav.) Persoon.

Sinonimia: *Mulinum proliferum* Pers.; *M. leoninum* Cav.; *Selinum spinosum* Cav.; *Selinum proliferum* Cav.; *M. laxum* Phil.

Familia: Umbelliferae.

Nombres populares:

Español: *neneo, yerba del soldado, uña de gato, mata barrosa, hierba de la culebra, el noticiero, raíz del soldado, hierba negra, palo negro, chinchinal, chinchimani, espina, yerba negra, dichillo, dechón.*



Resumen

El neneo (*Mulinum spinosum* – Umbelliferae) es una planta típica de la estepa herbácea-arbustiva patagónica. Tradicionalmente empleado como colagogo y protector hepático, aún no se realizaron estudios biológicos que justifiquen su empleo medicinal en esta área terapéutica. El conocimiento de su aceite esencial crea un campo promisorio para la industria aromática, en la eventualidad de obtener un sucedáneo del gálbano, mientras que algunos estudios preliminares sugieren actividad frente al parásito causante del mal de Chagas, *Trypanosoma cruzi*.

Summary

Neneo (Mulinum spinosum – Umbelliferae) is a typical shrub from the Patagonian steps, traditionally used as a cholagogue and hepatoprotective agent. However, no biological studies have been performed in order to validate these popular medicinal uses. Due to the specific characteristics of the essential oil obtained from the roots, some of its components could be of interest to the aromatic industry in the future, while preliminary studies suggest potential activity against *Trypanosoma cruzi*, a parasite responsible for Chagas disease.

Descripción botánica

Arbusto o subarbusto espinoso, perenne, de 0,3 a 3 metros de altura por 0,3 a 3 metros de diámetro, espinescentes, formando matorrales redondos. Hojas cortamente pecioladas, 3-5 seccas, de 2,5 a 5 cm, triangulares, con segmentos subulados de ápice rígido, pedúnculos de 1,5 a 6 cm terminales o subterminales, generalmente sobrepasando bien las hojas. Umbelas con 5 a 60 flores amarillo-verdosas, con involucro formado por 5-7 brácteas lineales, rígidas, unidas por la base. Flores unisexuales: sépalos triangulares, de 0,75 mm de longitud; pétalos ovalados, de 1,5-2 mm de largo. Frutos ovado-circulares, alados, glabros, de 5-7 mm de longitud por 4-6 mm de diámetro (Cabrera, 1965). Florece en verano. *M. spinosum* es un complejo ampliamente distribuido con gran variación ecológica y morfológica por lo que podría ser divisible en varios taxones. Existen propuestas de definir por lo menos cuatro variedades (Bandoni et al., 2003). Se propaga por semillas.

Distribución geográfica - Ecología

Se encuentra muy difundida en la región occidental de la provincia fitogeográfica patagónica, preferentemente en la zona norte y central. Es componente principal de la estepa herbácea-arbustiva y de las laderas bajas de las montañas desde San Juan y Mendoza hasta Santa Cruz en Argentina (y en el sur de la Provincia de Buenos Aires). En Chile habita desde Coquimbo a Magallanes, creciendo en altitudes entre 40 y 1.500 metros (Correa, 1988; Montes y Wilcomirsky, 1978). En su entorno, el *neneo* conforma un microclima donde prosperan otros vegetales herbáceos de porte menor (Tell et al., 1997).

Parte utilizada

Parte aérea (principalmente hojas y flores). En segunda instancia se emplea también la raíz, que contiene una pequeña cantidad de látex y de aceite esencial.

Adulterantes

Con el nombre de *yerba del soldado* se conocen otras especies emparentadas, tales los casos de *Mulinum famatinense* Wolf.; *M. crassifolium* Phil. y *M. triacanthum* Griseb.

Historia

La palabra *neneo* es un término vernáculo araucano asignado a esta planta. Los tehuelches (le llamaban “gawes”) empleaban su raíz contra las manchas blancas de la piel, en tanto con las hojas hacían un colirio para tratar enfermedades oculares (Casamiquela, 2004).

Usos etnomedicinales

En Chubut emplean el jugo de la raíz en forma tópica para eliminar verrugas, mientras que la decocción de la planta se toma como bebida depurativa sanguínea. Dándola a beber a vacas que dieron a luz, ayuda a eliminar la placenta (Martínez Crovetto, 1981). La decocción de la raíz es usada en Chile como balsámico aplicándola sobre supuraciones purulentas originadas por problemas hepáticos, y en neuralgias dentales (de Mösbach, 1992; Montes y Wilcomirsky, 1978). En la provincia de San Juan se emplea la planta entera en decocción como colagoga y protector hepático (Bustos et al., 1996). En Mendoza la raíz en infusión tiene indicación de uso para mejorar el funcionamiento hepático (Roig, 2001).

Otros usos

Se realizaron varias experiencias sobre producción de resina o exudado gomoso a partir de incisiones en troncos y tallos (Bedogni et al, 1977). A partir de la misma se obtiene un aceite esencial y una resina que algunos consideran como posible sucedáneo del gálbano, y podría llegar a ser una interesante materia prima para la industria aromática (Bandoni et al., 2003). Las flores y frutos son un recurso forrajero para el ganado ovino y bovino patagónico. Sin embargo, los animales que se alimentan de esta planta presentan un gusto amargo en sus carnes, dificultando su comercialización.

Composición química

Parte Aérea: Los extractos hidroalcohólicos de las flores y frutos contienen *saponinas*, triterpenos, *flavonoides* y *esteroles*. En cambio, ninguno de estos compuestos estaría presente en las hojas (Ochoa et al., 2003). En las partes aéreas también se identificaron los *ácidos mulinólico* y *mulinénico* junto a dos diterpenoides: el *ácido mulin-11-ene-13- α,14-α-dihidroxi-20-oico* y el *mulin-12-ene-14-one-20-oico* (Chiaramello et al., 2003).

El aceite esencial de las partes aéreas presenta los siguientes componentes: *α-tuyeno* (3,7%), *canfeno* (3,8%), *limoneno* (3,6%), *d-cadineno* (4,7%), *espatulenol* (8,3%) y *acetato de guayilo* (7,6%) (van Baren et al., 1997). En extracto supercrítico de las partes aéreas se identificaron dos nuevos ácidos diterpénicos del tipo mulinano (Nicoletiet al. 1996). Previamente se había notificado el aislamiento de algunos monoterpenos (*α - y β-pineno*) y *limoneno* (Rivieros et al., 1982).

Raíz: En la raíz, el rendimiento del aceite esencial fue del 1,83%, el cual se obtuvo por destilación por arrastre con vapor de agua (Di Leo Lira et al, 1996). Los principales constituyentes de la esencia de la raíz fueron los siguientes: *α-tuyeno* (8,9%), *mirceeno* (6,0%), *biciclogermacreno* (13,6%), *espatulenol* (9,7%) y 40 componentes minoritarios (Di Leo Lira et al, 1996; van Baren et al., 1997).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron estudios farmacológicos para esta especie. Probablemente algunos componentes del aceite esencial de la raíz tengan actividad biológica a nivel hepático, lo cual justificaría el uso popular en este campo. En un estudio realizado para los *diterpenos* con esqueleto de mulinano presentes en *M. crassifolium*, se observó que dicho compuesto tendría actividad antiparasitaria *in vitro* frente a *Trypanosoma cruzi* (Giménez, 2003). Es de tener en cuenta que este tipo de *diterpenos* también se encuentran presentes en *M. spinosum*, lo que podría explicar el hecho de que el extracto orgánico a una concentración de 100 microg/ml mostró actividad tripanocida superior al 70% en epimastigotes del parásito en cuestión (Sülsen et al., 2006).

Toxicología - Efectos adversos

No se han documentado hasta el momento.

Contraindicaciones

No se conocen. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de *neneo* en dichas circunstancias.

Formas galénicas

No se encuentran adecuadamente documentadas para *M. spinosum*. En su libro “La Vuelta a los Vegetales”, Burgstaller Chiriani (1994) recomienda para *M. famatinensis* Gris. (una especie emparentada) realizar una tintura con 20 gr de planta y 100 cc. de alcohol de 60°. En tanto, para la misma planta preconiza la infusión o cocimiento al 25 por mil.

Referencias

- Bandoni A (Ed.). Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. 2 ed. Buenos Aires: CYTED, 2003.
- Bedogni, O, Couto E, Riqué T. *El Neneo*. Boletín de Divulgación del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Minería, Argentina, 1977.
- Burgstaller Chiriani C. *La Vuelta a los Vegetales*. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Bustos D, Tapia A, Feresin G, Ariza Espinar L. Ethnopharmacobotanical survey of Bauchazeta district, San Juan Province, Argentina. *Fitoterapia*. 1996; 67: 411-415.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Oxalidáceas a Umbelíferas. IV Tomo. Buenos Aires: INTA, 1965.
- Casamiquela R. Proyecto Etnobotánico de la Patagonia: Primer Informe. 2004. Fuente: URL: <http://ag.arizona.edu/OALS/ICBG/publications/aspectos/contenidos.html>.
- Chiaramello A, Ardanaz C, Garcia E, Rossomando P. Mulinane-type diterpenoids from *Mulinum spinosum*. *Phytochemistry*. 2003; 63: 883-886.
- Correa M. Flora patagónica. Tomo VIII. Parte V: 363. Buenos Aires: Colección Científica del INTA, 1988.
- De Mösbach E. Botánica indígena de Chile. Santiago (Chile): Fundación Andes y A. Bello, 1992.
- Di Leo Lira P, van Baren C, Coussio J, Bandoni A, et al. Análisis del aceite esencial de las raíces de neneo (*Mulinum spinosum*) de Chubut. Panel 20. X Congreso Nacional de Recursos Naturales, Aromáticos y Medicinales. La Plata, Buenos Aires. 21-23 nov 1996.
- Giménez A. Search, evaluation and obtention of new antiparasitics agents in Iberoamerica. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. 8-12 sept 2003. Abstract W-15.
- Martínez Crovetto R. Plantas reguladoras de la fecundidad utilizadas en la medicina popular del nordeste argentino. *Parodiana* 1981; 1: 97-117.
- Montes G, Wilkomirsky M. Plantas chilenas en Medicina popular - Ciencia y Folklore. Concepción (Chile): Ed. Univ. de Concepción, 1978.
- Nicoleti M, Di Fabio M, D'Andrea A, Salvatore G, et al. Diterpenoid acids from *Mulinum spinosum*. *Phytochemistry* 1996; 43: 1065-1067.
- Ochoa J, Seoane N, Bidinost F. El problema del neneo en Patagonia. Una aproximación fitoquímica. XXIX Jornadas Argentinas de Botánica y XV Reunión Anual de la Sociedad Botánica de Chile. Santiago, 2003. Abstract P-213.
- Rivieros R et al. Chemical composition of *Mulinum spinosum*. *Bol Soc Chil Quím*. 1982; 27:244.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza (Argentina): Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC, 2001.
- Sülsen V, Güida C, Coussio J, Paveto C, et al. In vitro evaluation of trypanocidal activity in plants used in Argentine traditional medicine. *Parasitol Res*. 2006; 98: 370-4
- Tell G, Izaguirre I, Quintana R. Flora y Fauna patagónicas. Bariloche (Argentina): Caleuche, 1997.
- Van Baren C, Di Leo Lira P, Coussio J, Bandoni A, et al. Composition of the essential oil of neneo (*Mulinum spinosum* (Cav.) Pers. (*Unbelliferae*)) from Chubut, Argentina. Proceedings of the IOCD/CYTED International Joint Symposium, Panamá, 23-26 feb 1997.

Nim nim

Nombre Científico: *Acmella decumbens* (Sm.) R.K. Jansen.

Sinonimia: *Spilanthes decumbens* (Smith) A.H. Moore.; *Ceratocephalus decumbens* (Sm.) Kuntze; *Rudbeckia decumbens* Sm.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *nim nim*, *ñil ñil*, *barba de indio*.

Inglés: *creeping spotflower*.



Resumen

El *nim nim* (*Acmella decumbens* – Asteraceae) es una especie sudamericana de amplio uso medicinal en nuestro país, especialmente en la provincia de Córdoba. Entre sus principios activos destaca la alcamida espilantol, la cual está presente en otras especies del género. Curiosamente la revisión bibliográfica del género *Spilanthes* destaca un uso popular común en otros países: propiedad analgésica en casos de odontalgias, caries y encías inflamadas. Las propiedades analgésicas del espilantol han sido corroboradas justificando así el uso popular de la especie. A su vez, las propiedades insecticidas parecerían ser otro común denominador de acuerdo con las experiencias realizadas hasta la fecha.

Summary

Creeping spotflower (*Acmella decumbens* – Asteraceae) is a South American medicinal plant widely used in Argentina, more specifically in the province of Cordoba. Active ingredients include certain alkamides such as spilanthol, also present in other species of the genus, of proven analgesic activity. It is interesting to point out that several species of the genus *Spilanthes* are used as analgesic agents during toothaches, caries and gum inflammation, in a similar way to that observed for *creeping spotflower*. Insecticide activity has also been found in this species.

Descripción botánica

Hierba perenne, rastrera, con tallos decumbentes de 15-30 cm de largo; hojas opuestas, simples, lanceoladas u oblanceoladas, de 2,5-5 cm de largo por 0,2 a 1 cm de ancho, glabras, trinervias, con base atenuada; flores amarillas, las marginales liguladas, las centrales tubulosas, dispuestas en capítulos solitarios sobre pedúnculos erguidos de 4-10 cm de largo (o más); involucro hemisférico de 3mm de alto por 6 mm de diámetro. El fruto es un aquenio comprimido de alrededor de 3 mm de largo, con papus formado por dos aristas muy cortas. La floración ocurre en verano (Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

Planta nativa de Sudamérica que se distribuye mayoritariamente en el sur de Brasil, Uruguay, centro (Buenos Aires y Córdoba) y noreste de Argentina. Crece sobre suelos húmedos e inundados, así como

en céspedes ribereños. Soporta muy bien las sequías.

Parte utilizada

La planta entera o las partes aéreas.

Historia

El nombre genérico *Acmella* deriva del griego *acmē* = “punta”, “extremo”, mientras que el diminutivo *ella* alude a la forma del fruto. En tanto *decumbens* deriva del latín *decumbo* = “tendido”, “rastrero”. El nombre genérico *Spilanthes*, descripto por Nicolaus von Jacquin, significa “flor manchada” en alusión a la corola de la flor femenina de algunas especies que presentan una mancha oscura sobre la lígula (Di Stasi e Hiruma Lima, 2002). El término *nim nim* deriva de una voz mapuche. Precisamente esta etnia empleaba la planta masticando sus hojas para aliviar el dolor de muelas (Barbetti, 1995).

Usos etnomedicinales

El cocimiento de la planta se emplea para afecciones del tracto respiratorio, como sialagogo y analgésico. La raíz de esta planta produce un efecto pungente acompañado de sensación de adormecimiento en la lengua. De ahí que sea utilizada en forma de buches o masticando la raíz y hojas, para calmar el dolor de muelas, encías y dientes cariados (Casado *et al.*, 2002; Lahitte *et al.*, 1998).

La supuesta utilidad del *nim nim* en el tratamiento de odontalgias parece ser un denominador común en otras especies emparentadas. Por ejemplo, en el caso de *Spilanthes americana*, la inflorescencia machacada y aplicada en muelas cariadas atenuaría el dolor. También se utiliza aplicada sobre aftas o llagas bucales, haciendo buches o masticando esa parte de la planta (Piñeros Corpas *et al.*, 1988). Con idéntico fin en Malasia, Vietnam y Madagascar emplean las flores machacadas de *S. acmella* puestas sobre la cavidad dentaria (Ong y Nordiana, 1999). En los dos últimos países, las flores se maceran previamente en alcohol (Van Truyen y Gia Chan, 1999). En Camerún se utiliza con idénticos fines a la planta entera triturada de *S. filicaulis* (Noumi y Dibakto, 2000) y en la India el jugo de las inflorescencias de *S. acmella* (Harsha *et al.*, 2002).

Composición química

Es muy poco lo que se sabe desde el punto de vista fitoquímico sobre el *nim nim*. El análisis del género determinó la presencia de *alcamidas*, *flavonoides* y *lactonas sesquiterpénicas* (Molina *et al.*, 2002; Stashenko y Puertas, 1996a;b). En la raíz se identificaron las alcamidas *espilantol* (*N-isobutil-(2E,6Z,8E)-decatrienamida*), (*2E, 4E*)-*N-hidroxifeniletil-2,4-decadien-9-inamida*, (*2E, 5E*) *N-hidroxifeniletil 2,5-decadien-9-inamida*, (*4E, 6E*)-*N-isobutil-4,6-undecen-10-inamida* y (*2Z*)-*N-feniletil-2-nonane-6,8-dinamida* (Casado *et al.*, 2002; Casado *et al.*, 2009) y algunos *taninos*. Estos últimos también estarían presentes también en las hojas (Hocsman *et al.*, 2002).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos realizados en el *nim nim* se concentran, en su mayoría, en la determinación de la actividad analgésica. Para una mejor comprensión, se dividirán las investigaciones de acuerdo con las actividades propuestas.

Acción analgésica: El extracto hexánico de la raíz demostró, actividad analgésica de tipo central en la prueba del plato caliente en ratas. En dosis de 50 mg/kg la inhibición del dolor fue del 48%, comparable al producido por la *morfina* (43%) en dosis de

4.6 mg/kg (Casado *et al.*, 2002). Probablemente la presencia de la alcamida *espilantol* tenga injerencia en la actividad descripta, ya que se ha comprobado que es la responsable del sabor pungente y generador de salivación y anestesia en la lengua (Van Truyen y Gia Chan, 1999). Una alcamida similar aislada de *Spilanthes acmella*, la *N-isobutil-4,5-decadienamida*, también demostró propiedades analgésicas (Ansari *et al.*, 1988). Otros compuestos con actividad anestésica local fueron aislados de *S. americana* y *S. oleracea*, algunos de ellos útiles en aftas y herpes bucal (Calle y Caballero, 1977; Herdy y Carvalho, 1984; Nigrinis *et al.*, 1986). De esta manera se corrobora el empleo tradicional de esta planta en casos de odontalgias y dolores en general.

Otras acciones de interés: El extracto hexánico de la raíz de *Acmella decumbens* demostró un alto índice antialimentario (100% en concentración de 400 µg/cm²) frente a los insectos *Epilachna paenulata* y *Spodoptera eridania*. Entre los compuestos responsables de dicha actividad se identificó al *espilantol* = *N-isobutil-(2E,6Z,8E)-decatrienamida* (Hocsman *et al.*, 2002). La isobutilamida en cuestión también se encuentra presente en otras especies del género *Spilanthes*. Al respecto, se ha constatado para este compuesto actividad antifúngica (Rai *et al.*, 2004) e insecticida frente a larvas de *Aedes aegyptii*, *Helicoverpa zea* y *Culex pipiens*, en concentraciones de 12.5 µg/ml, 250 µg/ml y 1:30.000, respectivamente (Ramsewak *et al.*, 1999; Van Truyen y Gia Chan, 1999). Por último, vale la pena destacar que los *tatinos* presentes en raíces y hojas poseen actividad astringente, lo cual resulta útil en casos de diarreas (vía interna) y cicatrización de heridas (vía externa).

Toxicología - Efectos adversos

No existen datos o referencias de toxicidad para esta especie.

Contraindicaciones

Se desconocen. En vista de la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir la misma en dichas circunstancias.

Formas galénicas

No se obtuvieron datos para *A. decumbens*. De acuerdo con la Medicina Tradicional Vietnamita, se emplea la decocción de flores (2-4 g) de *S. acmella* por vía oral. En forma externa la misma decocción de flores, pero empleando 12-18 g. Para la raíz recomiendan la decocción de 4-8 g diarios. En forma de tintura (1:5) en alcohol 70%, se administran 30-45 gotas, 3 veces al día (Van Truyen y Gia Chan, 1999).

Referencias

- Barbetti R. Plantas autóctonas. Buenos Aires: Del Plata, 1995.
- Calle M, Caballero J. Anti-herpes and anti-aphtha effects of *Spilanthes americana* (Chisaca). Rev Fed Odontol Colomb. 1977; 24: 59-66.
- Casado M, Peralta M, Agnese A, Cornejo S, Cabrera J. Actividad analgésica en *Acmella decumbens*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-84.
- Di Stasi L, Hiruma Lima C. Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. 2 ed. San Pablo (Brasil): UNESP, 2002.
- Harsha V, Hebbar S, Hegde G, Shripathi V. Ethnomedical knowledge of plants used by Kunabi Tribe of Karnataka in India. Fitoterapia. 2002; 73: 281-287.
- Herdy G, Carvalho A. Effect of spilanthol (extracted from jambu) on action potentials. Arq Bras Cardiol. 1984; 43: 423-428.
- Hocsman P, Maggi E, Palacios S, Ferrayoli C, et al. Metabolitos secundarios de *Acmella decumbens* con actividad antialimentaria en insectos. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abtsract № 4.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Molina J, García A, Ríos P, Ramírez E, Prieto S. Biological activities of alkamides from species of the tribe Anthemidiae (Asteraceae) endemic to Mexico. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, Spain. 8-12 sept 2002. Abstract B-204.
- Nigrinis O et al. Compuestos con actividad anestésica presentes en *Smilanthus americana*. Rev Colomb Cs Quim Farm. 1986; 15: 37-38.
- Noumi E, Dibakto T. Medicinal plants used for peptic ulcer in the Bangangte region, western Cameroon. Fitoterapia. 2000; 71: 406-412.
- Ong H, Nordiana M. Malay ethno-medico botany in Machang, Kelantan, Malaysia. Fitoterapia. 1999; 70: 502-513.
- Piñeros Corpas J, García Barriga H, Montaña Barrera E. Extractos Naturales de Plantas Medicinales de Colombia. Bogotá (Colombia): Escuela de Medicina Juan N Corpas. Fondo Edit. Universitario, 1988.
- Rai M, Varma A, Pandey A. Antifungal potential of *Spilanthes calva* after inoculation of *Piriformospora indica*. Mycoses 2004; 47: 479-481.
- Ramsewak R, Erickson A, Nair M. Bioactive N-isobutylamides from the flower of *Spilanthes acmella*. Phytochemistry. 1999; 51: 729-732.
- Stashenko E, Ferreira C, Sequeda L. HRGC-ECD and HRGC-MSD-SIM analysis of volatile carbonyl compounds. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 mar 1996a. Abstract V-30.
- Stashenko E, Puertas M. HRGC/FID/NPD/MSD study of secondary volatile metabolites extracted by different techniques from *Spilanthes americana*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 de mar 1996b. Abstract V-28.
- Van Truyen, Gia Chan (Ed.). Selected Medicinal Plants in Vietnam. Hanoi: Science & Technology Publishing House, 1999; (II).

Ombú

Nombre Científico: *Phytolacca dioica* L.

Sinonimia: *Phytolacca arborea* Moq.; *P. populifolia* Salisb.; *Pircunia dioica* (L.) Moq.; *Sarcoca dioica* (L.) Raf.

Familia: Phytolaccaceae.

Nombres populares:

Español: *ombú, bella sombra, rey de las pampas.*

Portugués: *umbuzeiro, umbú, bela sombra, maria mole.*

Inglés: *umbra tree, packalacca.*

Otros: *imboú, vyvra ypypy guasú (guaraní).*



Resumen

El ombú (*Phytolacca dioica* – Phytolaccaceae) es un árbol distintivo de la Argentina, aunque su área de extensión natural no alcanza la llanura pampeana como se cree popularmente. De probado efecto purgante y emético, las investigaciones en la actualidad se centran en las semillas del fruto, habida cuenta del hallazgo de proteínas inhibitorias ribosomales, las cuales tendrían incidencia en los procesos inmunológicos y tumorales.

Summary

Umbra tree (Phytolacca dioica – Phytolaccaceae) is a distinctive tree from Argentina. Although sometimes believed to be found extensively throughout the Argentinean plains, this is not always the case. Emetic and purgative properties have been described for this plant, although lately pharmacological investigations have been focused towards the presence of ribosome inhibiting proteins, of importance in immunological and tumoral processes.

Descripción botánica

En el caso de *Phytolacca dioica*, se trata de un árbol dioico, de mayor porte (8-12 metros de altura), con tronco grueso y flojo; raíz tabular; hojas alternas, caducas, glabras, elípticas u ovadas, pecioladas, de 5 -12 cm de longitud y 2-8 cm de ancho, con margen entero, amarillo. Flores unisexuales, apétalas, alimonadas o blanco-cremosas, dispuestas en racimos péndulos, de 7 – 12 cm de largo. Las masculinas contienen 20-30 estambres, en tanto las femeninas: 8-14 carpelos, libres en su parte superior durante la floración. El fruto es una baya, de aspecto deprimido y lobulado, color verdoso-amarillento. La floración ocurre de noviembre a febrero y fructifica de febrero a mayo (Cabral, 1967; Lahitte et al., 1999).

Distribución geográfica - Ecología

P. dioica crece en el sur de Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina. Se ha introducido bajo cultivo en la región Mediterránea de Europa, Perú y sur de EE.UU. En nuestro país se extiende desde el nordeste (Mesopotamia, Chaco y Formosa) hasta la provincia de

Buenos Aires, ubicándose en bosques xerófilos de la ribera paranaense y platense. En la región pampeana ha sido diseminado por acción del hombre (Cabral, 1967; Ragonegro y Milano, 1984).

Agrotecnología del cultivo

Se cultiva como ornamental y para sombra dado su gran porte y amplia copa. Se multiplica por semillas en tierra arenosa, procurando mantener la humedad. Es de crecimiento rápido (Lahitte et al., 1999).

Parte utilizada

Hojas y raíz.

Historia

El nombre genérico *Phytolacca* deriva del griego *phyton* = “árbol”, “planta” y del latín *lacca* = “laca”, “barniz”, aludiendo a la capacidad de las bayas de algunas especies de producir un colorante carmesí. En tanto *dioica* deriva del griego *di* = “dos” y *oikos* = “casa”, en alusión a los frutos unisexuales en especies separadas (Stuart, 1981). El nombre popu-

lar *ombú* proviene del guaraní *i* = “agua” y *mboú* = “atraer”, en la creencia que este árbol puede atraer la lluvia. La leyenda guaraní hace mención precisamente de una mujer llamada *imboú* la cual en una época de sequía trató de mantener viva con sus lágrimas su última planta de maíz que le quedaba para alimentar a su familia (Lahitte *et al.*, 1999). Los indígenas de América del Sur emplearon el *ombú* con fines eméticos y catárticos.

Usos etnomedicinales

Se emplea la infusión de las hojas y de la corteza de la raíz como purgante y emético. También se recomienda el cocimiento de la raíz como antirreumático. La infusión de hojas sería febrífuga, mientras que la corteza, en aplicación externa, sería astringente, cicatrizante y antiséptica (Lahitte *et al.*, 1999; Soraru y Bandoni, 1978). En Misiones emplean las hojas en el tratamiento del reumatismo crónico y en forma externa contra parásitos y sarna (Amat y Yajía, 1998).

Otros usos

Ornamental y para dar sombra. Las cenizas de la corteza son ricas en potasa, útil en la fabricación de jabones (Lahitte *et al.*, 1999).

Composición química

Hojas: saponinas, quecetina, ombuína = 7,4-dimetil-*Irutina* (glucósido flavónico), proteínas inhibitorias ribosomales (Del Vecchio Blanco *et al.*, 1998; Di Maro *et al.*, 1999) y abundante cantidad de oxalatos (Deulofeu *et al.*, 1954; Marini Bettolo, 1988).

Tallos Foliares: aceite esencial y saponinas (Domínguez, 1928).

Raíz: En su parte cortical se aisló el alcaloide *fitolaccina* (Domínguez, 1928).

Frutos: saponinas y 28,30-dicarboxy y/o carbometoxioleanenos (Parkhurst, 1975). En las semillas se aislaron glicoproteínas inhibitorias ribosomales (Parente *et al.*, 1993).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Es una especie muy poco utilizada en la actualidad. La raíz, hojas y frutos inmaduros poseen propiedades catárticas (Domínguez, 1928, Soraru y Bandoni, 1978). Los extractos alcohólicos elaborados con las hojas de *ombú* produjeron una inhibición *in vitro* del 34% en carcinoma ascítico de Ehrlich (Masotta, 1968).

Las glicoproteínas inhibitorias ribosomales presentes en las semillas han sido relacionadas al anticuerpo monoclonal Ber-H2, el cual presenta actividad frente al antígeno linfocítico humano CD30. Se de-

terminó que este anticuerpo se comportaría como inmunotoxina, actuando mediante toxicidad selectiva frente al linfoma de Hodgkin L-540 (Del Vecchio Blanco *et al.*, 1997; Parente *et al.*, 1993). Estudios posteriores también demostraron la capacidad de escisión de cadenas de ADN (específicamente en el plásmido Pbr322) (Aceto *et al.*, 2005) de las glicoproteínas, lo cual llevó a los autores a realizar exhaustivos estudios con el fin de elucidar la estructura, localización celular y expresión estacional de las mismas dentro de la planta (Chambery *et al.*, 2008; Di Maro *et al.*, 2009; Parente *et al.*, 2008; Ruggiero *et al.*, 2007; 2008; 2009; Severino *et al.*, 2010).

A nivel antimicrobiano, el extracto etanólico de hojas demostró escasa actividad antifúngica frente a *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Ganoderma applanatum*, *Lenzites elegans*, *Penicillium notatum*, *Pycnoporus sanguineus*, *Schizophyllum commune* y *Trichoderma spp* (Quiroga *et al.*, 2004), mientras que dicha actividad también se observó en las saponinas aisladas de la planta junto con el aglicón aislado *phitolaccagenina* frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* (Di Liberto *et al.*, 2010). El extracto díclorometano de partes aéreas y de la corteza no exhibieron actividad inhibitoria frente a bacterias Gram (+) y (-) (Vivot *et al.*, 2006).

Toxicología - Efectos adversos

En dosis elevadas el consumo de hojas, raíz o frutos produce una intensa acción emético-catártica, con vértigo, postración, debilitamiento cardíaco, hipotensión arterial y trastornos cognitivos. Los animales intoxicados mueren por parálisis del centro respiratorio, aunque en muchos casos los cuadros tóxicos no sobrepasan de trastornos cólicos intestinales y diarrea (Domínguez, 1928; Ragone y Milano, 1984). Generalmente el ganado no apetece las hojas o sus frutos como forraje, aunque se sospecha de esta especie en algunas intoxicaciones ocurridas en gallinas y ganado vacuno (Ragone y Milano, 1984; Storie *et al.*, 1991). Un estudio toxicológico de las hojas y frutos de *P. dioica* demostró que la administración de los extractos en forma continua y durante un período de 14 días en ratones Wistar produce alteraciones en la función hepática y renal de los animales (Ashafa *et al.*, 2010).

Contraindicaciones

Dado el efecto emetizante y purgante drástico de sus hojas y frutos, no se recomienda su prescripción medicinal sin una debida observación de un profesional médico. No se debe administrar durante el embarazo, lactancia, pacientes con hipokalemia, colon irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, o a niños y ancianos.

Formas galénicas

Decocción: A partir de la corteza de la raíz. Se colocan 25 gr en 1.500 cc de agua. Se hiere durante 10 minutos, se cuela y se toma una taza en ayunas y/o

una taza después de cenar, para obtener un efecto purgante. Para uso externo, se prepara una decocción con 30 gr por litro (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Aceto S, Di Maro A, Conforto B, Siniscalco G, Parente A, Delli Bovi P, Gaudio L. Nicking activity on pBR322 DNA of ribosome inactivating proteins from *Phytolacca dioica* L. leaves. *Biol Chem.* 2005; 386: 307-17.
- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular en Misiones. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Ashafa A, Sunmonu T, Afolayan A. Toxicological evaluation of aqueous leaf and berry extracts of *Phytolacca dioica* L. in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48: 1886-9.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Vol. IV. Buenos Aires: Serie Inta, 1967.
- Chambery A, Di Maro A, Parente A. Primary structure and glycan moiety characterization of PD-Ss, type 1 ribosome-inactivating proteins from *Phytolacca dioica* L. seeds, by precursor ion discovery on a Q-TOF mass spectrometer. *Phytochemistry* 2008; 69: 1973-82.
- Del Vecchio Blanco F, Bolognesi A, Malorni A, Sande M, et al. Complete amino-acid sequence of PD-S2, a new ribosome-inactivating protein from seeds of *Phytolacca dioica* L. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1338:137-144.
- Del Vecchio Blanco F, Cafaro V, Di Maro A, Scognamiglio R, et al. A recombinant ribosome-inactivating protein from the plant *Phytolacca dioica* L. produced from a synthetic gene. *FEBS Lett.* 1998; 437: 241-245.
- Deulofeu V, Noir B, Hug E. Los glucósidos flavónicos del ombú (*Phytolacca dioica*). II. Presencia de rutina y caracterización del ombuósido como 7,4-dimetiltrutina. *Anal Soc Quím Arg.* 1954; 42: 13-17.
- Di Maro A, Valbonesi P, Bolognesi A, Stirpe F, et al. Isolation and characterization of four type-1 ribosome-inactivating proteins, with polynucleotide:adenosine glycosidase activity, from leaves of *Phytolacca dioica* L. *Planta* 1999; 208: 125-131.
- Di Liberto M, Svetaz L, Furlán R, Zacchino S, et al. Antifungal activity of saponin-rich extracts of *Phytolacca dioica* and of the sapogenins obtained through hydrolysis. *Nat Prod Commun.* 2010; 5: 1013-8.
- Di Maro A, Chambery A, Carafa V, Costantini S, et al. Structural characterization and comparative modeling of PD-Ls 1-3, type 1 ribosome-inactivating proteins from summer leaves of *Phytolacca dioica* L. *Biochimie.* 2009; 91: 352-63.
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Buenos Aires: Peuser, 1928.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. *Árboles Rioplatenses*. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Marini Bettolo G. Natural Phenyl Propanoids. *Acad Nac Cs Ex Fis Nat.* 1988; 3: 15-21.
- Masotta A. Búsqueda de sustancias antitumorales en vegetales superiores. II. *Prensa Med Argent.* 1968; 55: 1315-1321.
- Parodi D. Ensayo de Botánica médica argentina comparada. Buenos Aires: Tesis Facultad de Medicina, 1881.
- Parente A, Conforto B, Di Maro A, Chambery A, et al. Type 1 ribosome-inactivating proteins from *Phytolacca dioica* L. leaves: differential seasonal and age expression, and cellular localization. *Planta* 2008; 228: 963-75.
- Parente A, De Luca P, Bolognesi A, Barbieri L, et al. Purification and partial characterization of single-chain ribosome-inactivating proteins from the seeds of *Phytolacca dioica* L. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1216: 43-49.
- Parkhurst R. The chemotaxonomy of *Phytolacca* species. *Indian J Chem.* 1975; 13: 757-758.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. Vegetales y Substancias Tóxicas de la Flora Argentina. Buenos Aires: ACME, 1984.
- Quiroga E, Sgroi N, Selis A, Vattuone M. Antifungal activity of ethanolic extracts of Argentine plants. Congresso Ibero-American de Plantas Medicinais. III. Jornada de Fitoterapia do Rio de Janeiro. 20 a 23 de maio 2004. Abstract F-36.
- Ruggiero A, Chambery A, Di Maro A, Parente A, Berisio R. Atomic resolution (1.1 Å) structure of the ribosome-inactivating protein PD-L4 from *Phytolacca dioica* L. leaves. *Proteins* 2008; 71: 8-15.
- Ruggiero A, Chambery A, Di Maro A, Pisante M, et al. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of PD-L4, a ribosome inactivating protein from *Phytolacca dioica* L. leaves. *Protein Pept Lett.* 2007; 14: 97-100.
- Ruggiero A, Di Maro A, Severino V, Chambery A, Berisio R. Crystal structure of PD-L1, a ribosome inactivating protein from *Phytolacca dioica* L. leaves with the property to induce DNA cleavage. *Biopolymers.* 2009; 91: 1135-42.

- Severino V, Chambery A, Di Maro A, Marasco D, *et al.* The role of the glycan moiety on the structure-function relationships of PD-L1, type 1 ribosome-inactivating protein from *P. dioica* leaves. Mol Biosyst. 2010; 6: 570-9.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular argentina. Buenos Aires: Edit. Albatros, 1978.
- Storie G, McKenzie R, Fraser I. Suspected packalacca (*Phytolacca dioica*) poisoning of cattle and chickens. Aust Vet J. 1992; 69: 21-22.
- Stuart M. Enciclopedia de hierbas y Herboristería. Barcelona: Omega, 1981.
- Vivot E, Muñoz J, Herrero I, Dragán A, Sequin C. Antimicrobial activity of the diclomethane-extract of eleven plants of the flora of Entre Ríos. Pharmacologyonline. 2006; 3: 845-849.

Paico

Nombre Científico: *Chenopodium ambrosioides* L.

Sinonimia: *Ambrina ambrosioides* (L.) Spach., *A. parvula* Phil., *A. spathulata* Moq., *Atriplex ambrosioides* (L.) Crantz, *Blitum ambrosioides* (L.) Crantz, *Chenopodium anthelminticum* L., *C. integrifolium* Boros., *C. spathulatum* Sieber, *C. suffruticosum* Willd.

Familia: Chenopodiaceae.

Nombres populares:

Español: *paico, ambrosía, yerba de Santa María, té de los jesuitas, apasote y epazote* (Centroamérica), *té de Méjico*.

Portugués: *erva-de-Santa-María, pasotle, erva formigueira, mastruz, mastruço*.

Inglés: *American wormseed, goosefoot, feather geranium, Jerusalem oak*.

Otros: *wurmsamen* (Alemán), *chénopode* (Francés), *chenopodio* (Italiano), *ca'aré* (Guaraní).



Resumen

El paico (*Chenopodium ambrosioides* – *Chenopodiaceae*) es una hierba oriunda de México y de las zonas templadas de todo el continente americano, aunque ha sido naturalizada en otras regiones del mundo. Desde el punto de vista farmacológico, el aceite esencial del paico junto con uno de sus principales componentes, el ascaridol, han demostrado excelentes propiedades antiparasitarias, validando de esta manera uno de los principales usos populares de la especie. También demostró acciones antimalárica, leishmanicida, analgésica, antiinflamatoria, y antimicrobiana. Si bien su empleo como droga antiparasitaria sigue siendo frecuente, el uso de drogas sintéticas de bajo costo y de mejor manejo clínico-farmacológico han reemplazando paulatinamente al paico. Sin embargo, en zonas rurales y en países en vías de desarrollo continúa siendo una alternativa eficaz para la atención primaria de salud.

Summary

American wormseed (*Chenopodium ambrosioides* – *Chenopodiaceae*) is a medicinal herb native to Mexico and other temperate regions of the American continent, although nowadays it can be found in several other regions of the World. From a pharmacological point of view, the essential oil of wormseed, together with one of its main constituents ascaridol, have shown excellent anti-parasitic properties, thus validating one of the main popular uses of this plant. Antimalarial, leishmanicidal, analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities have also been studied. Although the use of *C. ambrosioides* as an anti-parasitic agent is still frequent in some regions, some synthetic alternatives have gradually displaced wormseed in this aspect, mostly due to lower costs and other clinical issues. However, in rural areas of many developing countries, *C. ambrosioides* is still of great importance when it comes to primary attention in health.

Descripción botánica

Hierba anual perenne y aromática, caracterizada por presentar una altura entre 40 cm a un metro; hojas pecioladas oblango-lanceoladas, de 3 a 10 cm de largo por 1 a 5 cm de ancho; inflorescencia en forma de espigas con numerosas flores verdosas dispuestas en panícula piramidal, que hacen su aparición en el verano. El fruto es un utrículo y la semilla es alargada, de color negro brillante (Gupta, 1995).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Chenopodium* comprende unas 250 especies de amplia distribución en todo el mundo. El paico es oriundo de México y de las zonas templadas de todo el continente americano, creciendo espontáneamente en las cercanías de chacras, bordes de jardines, potreros, orillas de caminos, terraplenes, terrenos de cultivo y parques, hasta los 2760 metros sobre el nivel del mar. Es una hierba que ha sido naturalizada en otras regiones del mundo (Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

En la actualidad, en Argentina, esta especie es aprovechada a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres. Algunos habitantes protegen aquellas plantas que crecen cercanas a sus casas, o bien reproducen ejemplares, para su uso particular. Ha sido cultivada desde principios del siglo XVII en Europa y del siglo XIX en EE.UU. El cultivo se inicia a partir de semillas que se siembran en primavera, en hiladas separadas entre sí una distancia de 0,70 m o mayor, cubriendolas ligeramente. Aproximadamente 1 kg de semillas es suficiente para una hectárea. Cuando el cultivo se destina a la obtención de semilla, debe cosecharse justo antes que las sumidades tomen color pardo.

Las plantas se siegan y se dejan secar, después de lo cual se separan los granos y se limpian utilizando tamices. Cuando el cultivo se lo destina a la obtención del aceite, se deja el cultivo hasta que la mayoría de las semillas se han tornado oscuras, entonces se siega toda la parte aérea y se lo somete a una destilación con vapor. Parece ser que el mayor rendimiento en aceite se obtiene cortando las plantas en la época de polinización de las flores. El rinde en semillas alcanza en promedio, unos 10 quintales/ha. En aceite esencial el rinde es de aproximadamente el 0,02% sobre materia desecada (Herbotecnia, 2004).

Parte utilizada

Hojas y frutos. El olor de las hojas es desagradable.

Adulterantes

En herboristerías sudamericanas es común la sustitución por *C. multifidum*, conocido popularmente como "paico hembra" (Bandoni *et al.*, 1976).

Historia

El *paico* es una especie de larga tradición de uso en América, abarcando desde los indígenas norteamericanos y mexicanos hasta las etnias indígenas de Argentina y Bolivia. Los aztecas utilizaron el *paico* en casos de disentería y contra la picadura de insectos y arañas. El nombre de *Chenopodium* proviene del griego "*pata de ganso*" en alusión a la forma que tienen las hojas de algunas de estas especies. El término *ambrosioides* deriva del latín *ambrosia = manjar de los dioses*. Entre las referencias post-colombinas de su uso medicinal se destaca la realizada por Cobo en 1654, publicada en el libro "Historia del Nuevo Mundo", donde se señalaba "... *Es el paico una yerba muy medicinal, sus hojas aplicadas en forma de emplasto sobre cualquier tumor, lo resuelve. El cocimiento, con mucha sal, deshincha las piernas gotosas...*" (Gupta, 1995)

Con anterioridad, ya había sido mencionado por

Francisco Hernández, en 1571, quien destacó por primera vez su utilidad como antihelmíntico. Posteriormente en el siglo XIX distintos autores fueron encontrando otras aplicaciones tales como *antiasmático, antitusígeno, antirreumático y antiespasmódico*. En 1732 fue introducido en Europa. La Farmacopea Nacional de México señalaba en el año 1913 que la acción terapéutica de esta especie residía en su aceite esencial, señalándose como principal utilidad la actividad antihelmíntica. En 1920 el Dr. Herrera, en su obra "Farmacopea Latinoamericana", resaltaba que de las hojas del *paico* se había podido aislar por destilación *limoneno y ascaridol*, principio activo antihelmíntico. En esa época se recomendaba como un excelente desparasitante, empleándose 10-15 gotas de la esencia en azúcar seguida de una cucharada de *aceite de ricino*. (Alonso, 2004)

Usos etnomedicinales

Existen un sinnúmero de trabajos científicos que describen el uso de *C. ambrosioides* en distintas partes del mundo. Las más importantes se encuentran muy bien presentadas en algunas obras como las de Alonso (2004), Gupta (1995), Germosen Robineau (1996) y Martínez (1988), entre otras, y se resumen a continuación.

En Argentina con las hojas y frutos se preparan infusiones o cocimientos con fines digestivos, antihelmínticos, estimulantes y sudoríficos. Muy empleado en la zona del noroeste para tratar el "empacho" y los parásitos en los niños, haciendo beber una infusión caliente tomada durante las comidas (o incorporada al biberón en casos de lactantes) durante tres días.

En otras regiones de América del Sur también se emplea el *paico* con fines medicinales. Por ejemplo, en Uruguay se emplea la infusión de las partes aéreas como eupéptica, diaforética, emenagoga, antihelmíntica, febrífuga y carminativa. En uso externo contra hemorroides (en forma de baños de asiento) y en dolores reumáticos. En Paraguay se emplea para el lavado de cabeza, especialmente en presencia de piojos o liendres. Los indios *maká* utilizan las partes aéreas machacadas y maceradas en agua, para bañar a los enfermos de sarna. Los indios Guaraníes emplean las cenizas en solución acuosa como antidiarreico y antiespasmódico.

En Brasil emplean las hojas en infusión en casos de dolores de estómago, desórdenes hepáticos y externamente para reducir la fiebre o curar lesiones ulcerosas en piel por *Leishmania brasiliensis*. En cambio el jugo se ingiere para eliminar parásitos (también la infusión de la planta entera) y como jarabe en casos de tuberculosis y bronquitis. En Perú es empleado

como antiespasmódico, diurético, abortivo, aperitivo y tónico. Asimismo, agregan las hojas de *paico* al final de la preparación de guisos o sopas. Como antihelmíntico preparan un cocimiento de la planta entera (o el zumo o infusión de las hojas) y lo agregan a un vaso con leche o agua tibia, para ser ingerido en ayunas. También emplean el aceite extraído de las semillas y luego *aceite de ricino*. El cocimiento de las hojas junto a las de *papaya*, es utilizado para lavar heridas, picaduras de insectos o hemorroides. Con respecto a Centroamérica, vale la pena destacar que en Nicaragua, además de estos usos, el *paico* es considerado un excelente regulador de los ciclos menstruales en la mujer. En Guatemala se emplea la infusión de las hojas en casos de dolores de estómago, gastritis y externamente en abscesos y enfermedades de piel. Las hojas machacadas con sal y limón se emplean como purgantes, mientras que el jugo de la planta entera verde se recomienda como vermífugo. En Cuba, Honduras y El Salvador su principal utilización popular es como vermífugo, aunque también se lo emplea en afecciones de piel, renales, cólicos digestivos, tos y hemorroides. En todos los casos preparan la decocción con la planta entera. En Panamá se emplea como antihelmíntico, amebicida y antiasmático. Para ello utilizan el jugo de la planta entera y se la administran a niños en dosis de 3 cucharaditas en una taza de agua o leche, en ayunas, durante cinco días. En México es utilizado, más allá de su uso medicinal clásico, como hierba comestible.

Existen referencias del uso del *paico* en otras regiones del mundo. Por ejemplo, en Marruecos emplean la semilla en infusión para tratar asma, resfriados, dolores de diferente origen, como abortivas (se exponen al fuego y el humo es dirigido hacia las zonas genitales) y antiparasitarias. En ciertas prácticas ceremoniales, emplean las semillas como incienso. En Camerún fabrican una pasta con 200 g de hojas frescas de *paico*, las cuales infunden en 0,5-1,0 litro de agua, endulzándola con miel, azúcar o leche. Se administran 3 tazas diarias en casos de úlceras gástricas. En China recomiendan la raíz para tratar procesos reumáticos. Finalmente en India emplean el extracto elaborado con las hojas frescas a ser tomado por la mañana y por la tarde como antihelmíntico. Con el mismo propósito la decocción de las semillas.

Otros usos

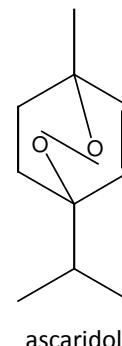
El aceite también se emplea como componente de fragancias en cremas, detergentes, lociones, perfumes y jabones, con un máximo permitido de 0,4%.

Constitución química

Aceite esencial: Las hojas e inflorescencias contienen hasta un 0,35% mientras que en los frutos la

concentración oscila entre 0,6 y 3%. Su principal componente medicinal es el monoterpeno *ascaridol* (1,4-peróxido de p-menta-2-eno), compuesto mayoritario de la esencia. La proporción en la planta puede variar según su origen geográfico (16-20 % en Argentina); 50- 60% en Guatemala; 60- 80% en Estados Unidos, etc.

También presenta: *mirceno*, *felandreno*, *alfa-terpineno*, *alfa-terpineol*, *p-cimeno*, *limoneno*, *alcanfor*, *aritasona*, *safrole*, δ -3-careno, *N-docosano*, *N-hentriacantano*, *N-heptacosano*, *N-octacosano*, α y β -*pineno*, *methadieno*, *metilsalicilato*, *dimetilsulfóxido* y *delta-terpineol*. En general todos estos monoterpenos están asociados a pequeñas cantidades de alcanos ya sea de *salicilato de metilo* o de *ácido butírico* (Bera et al., 1991; Bourgeois et al., 1989; Moray et al., 1998). Los contenidos de α -*pineno* y δ -3-*careno* se incrementan notablemente hacia el otoño. Otra diferencia manifiesta se observa en el contenido de α -*felandreno*, constituyente que no se identifica en el espectro de masa en la esencia de otoño siendo mayoritario en la esencia de verano. También existe un aumento en el contenido de la cetona terpélica, *pinocarvona*, en la esencia de otoño (Torres et al, 2007).



ascaridol

Otros: En diferentes partes de la planta se reportaron los siguientes compuestos: *saponinas* (planta entera), *ácido cítrico*, *ácido salicílico*, *ácido tartárico* y *ácido succínico* (partes aéreas), *quercetina*, *kaempferol rhamnósido*, *anetol* y *santonina* (frutos), *heterósidos triterpénicos*, *ambrósido*, *betaína*, *chenopodiósidos A y B* (raíz) (Ahmed, 2000; Bandoni et al., 1976; Ching et al., 1980; Duke, 1992)

Análisis alimentario cada 100 g de hoja seca (Duke et al. (1985)): calorías (42), agua (85.5%), proteínas (3.8%), grasas (0,7%), carbohidratos (7,6%), fibra (1,3%), ceniza (2,4%), calcio (340 mg), fósforo (52 mg), hierro (5,2 mg), carotenos (2.420 µg), tiamina (0,06 mg), riboflavina (0,28 mg), niacina (0,60 mg) y ácido ascórbico (11 mg).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien su empleo legendario como droga antiparasitaria sigue siendo frecuente, el surgimiento de drogas sintéticas de bajo costo y de mejor manejo clínico-farmacológico, fue dejando de lado al aceite esencial de *paico* en los círculos médicos. Sin embargo, en zonas rurales y en países de tercer mundo continúa siendo de gran utilidad, en especial en atención primaria de salud, donde la población carece de acceso a los medicamentos de síntesis. A continuación se presenta en forma resumida los principales estudios farmacológicos realizados en esta especie:

Actividad antiparasitaria a nivel intestinal: La acción antiparasitaria del *ascaridol* fue descubierta entre las décadas del 20' y del 30' en ensayos *in vivo* sobre perros, con dosis oral de 1 ml, siendo su principal espectro contra *Ascaris* sp., *Necator* spp., *Ancylostoma* spp y *oxiuros*, no ejerciendo acción frente a las tenias y el tricocéfalo (Bliss, 1925; Butz, 1937; Fernan Nuñez, 1927). Trabajos posteriores *in vivo* confirmaron dicho espectro (sobretodo en ascariasis) en el cual jugaría un papel muy importante el *p-cimeno*. El efecto antiparasitario estaría centralizado en una acción paralizante y narcótica sobre los parásitos (Duke, 1985; Feroz *et al.*, 1982; Kliks, 1985; Okuyama *et al.*, 1993; Opdyke, 1976). En base a los resultados obtenidos en dichas investigaciones, se llevaron a cabo 3 estudios clínicos para determinar la actividad antiparasitaria del *paico*. En el primero, el uso del aceite extraído por arrastre de vapor, administrado como monodosis en adultos a razón de 1,5 ml por vía oral, demostró eficacia en diversas parasitosis intestinales, pero existe dificultad en la estandarización del producto debido a la variación de principios activos y del número de especies. La OMS determinó que una dosis de 20 g de la planta entera provoca la rápida expulsión de los parásitos sin aparentes efectos adversos (Ching, 1979).

Otro estudio clínico efectuado en 60 niños parasitados de entre 3 y 14 años (30 recibieron una dosis en ayunas de jugo de hojas de *paico*, y 30 recibieron una dosis única diaria de 400 mg de *abendazol*), demostró la efectividad del *paico*, con una actividad ascaricida similar al *abendazol* (86,7% de eficacia). Respecto al parásito *Hymenolepis nana*, el *paico* resultó superior. Las dosis administradas del jugo fueron de 1 ml/k en niños menores de 10 años y de 2 ml/k en niños mayores de 10 años (Del Aguila Campos, 2002). Un estudio clínico efectuado en niños parasitados con oxiuros entre 5-11 años de edad, demostró la eficacia de la infusión de la planta fresca de *paico* (0,3 g/k/día en niños menores de 20 k de peso y

0,5 g/k/día en niños con más de 20 k de peso) frente a igual dosis y forma galénica de *helecho macho* (*Dryopteris filix-mas*). Las dosis fueron administradas en una taza de 200 ml en ayunas durante 3 días consecutivos (Uturrunco *et al.*, 2002).

Se observó que el tratamiento por vía oral con un extracto metanolico de las hojas (1250 mg/kg) durante un período de nueve semanas redujo en un 53.7% la carga parasitaria en ratones infectados con *Schistosoma mansoni* (Kamel *et al.*, 2011).

En el ámbito veterinario, el extracto acuoso de las hojas mostró toxicidad *in vitro* frente a nematodos intestinales de cabras a una concentración de 110.6 mg/ml (De Almeida *et al.*, 2007), mientras que los extractos hexánico y diclorometano lo hicieron frente a larvas de *Toxocara canis* (Reis *et al.*, 2010). Si bien esta última acción no pudo verificarse *in vivo*, sí en cambio se observó un efecto antiinflamatorio en los tejidos de los animales infectados por el parásito.

Actividad antimalárica: Con respecto a esta actividad, vale la pena destacar que diferentes extractos de *paico* evidenciaron actividad sobre cultivos de *Plasmodium vivax* (Teng, 1980), mientras que el extracto etanólico 50:50 de las partes aéreas secas demostró actividad tóxica *in vitro* (dosis de 100 µg/ml) frente al *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium berghei* (Pollack *et al.*, 1990). Estudios *in vivo* demostraron actividad antimalárica en ratones con una dosis i.p. de 1 g/k (Misra *et al.*, 1991; Sauvain *et al.*, 1990).

Actividad antileishmaniasis: En los últimos años se realizó una serie de estudios de importancia en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri de La Habana, Cuba. Inicialmente se demostró que el aceite esencial posee actividad *in vitro* frente a promastigotes y amastigotes de *Leismania amazonensis*, uno de los agentes causales de dicha enfermedad. La dosis efectiva 50% se presentó a concentraciones de 3.7 y 4.6 microg/ml (Monzote *et al.*, 2006). En el mismo estudio también se observó actividad antiparasitaria en ratones BALB/c a una dosis de 30 mg/kg/día (i.p.) y durante un período de 15 días, mientras que en los macrófagos aislados la toxicidad fue baja. *In vitro*, el aceite esencial suministrado en combinación con la droga *pentamidina* también mostró actividad sinérgica en promastigotes, aunque no se observó este efecto en combinación con las drogas *meglumina*, *antimoniato* o *anfotericina B* (Manzote *et al.*, 2007a).

También se observó actividad *in vitro* contra *L. donovani*, con un 50% de efectividad a una concentración de 4.45 microg/ml en promastigotes y de 5.1 microg/ml en amastigotes (Manzote *et al.*, 2007b). En un estudio posterior se confirmó la actividad *in*

vivo del aceite, demostrándose además que la vía intraperitoneal es más efectiva que la oral y que la intralesional (Monzote *et al.*, 2007c), si bien estas dos últimas tendrían efectos benéficos significativos en comparación con el grupo control (Manzote *et al.*, 2009). El extracto hidroalcohólico, por su parte, también mostró actividad moderada por vía intralesional (Patrício *et al.*, 2008).

La caracterización química del aceite esencial utilizado en los ensayos descriptos arrojó la siguiente composición: *alfa-terpineno* (17.0-20.7%), *p-cimeno* (20.2-21.1%) y *ascaridol* (30.5-47.1%) (Manzote *et al.*, 2011).

Actividad antimicrobiana: La tintura de las hojas al 10% no demostró inhibición *in vitro* sobre el crecimiento de *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres, 1987). Otros ensayos evidenciaron que los extractos totales de *paico* poseen acción antimicrobiana frente a *P. aeruginosa* y *S. aureus* (Ross *et al.*, 1980). En tanto, el extracto acetónico de *paico* demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente a un tipo de cepa resistente de *Mycobacterium tuberculosis*, en una concentración de 0,1 mg/ml (Lall y Meyer, 1999). En un ensayo *in vitro* el aceite esencial también demostró actividad fungitóxica frente a *Trichophyton rubrum* y *Microsporum gypseum*, y otros dermatofitos de importancia (Kishore *et al.*, 1993; Prasad *et al.*, 2010), así como también frente a una amplia gama de hongos que afectan a los cultivos (Jardim *et al.*, 2008)

Actividad analgésica - antiinflamatoria: El éster fenólico *anetol* demostró propiedades antiinflamatorias en modelos animales (ratones) (Souza Brito y Souza Brito, 1996). En este estudio, el extracto metanólico elaborado con las hojas de *paico* en dosis de 100 y 200 mg/k vía intraperitoneal, exhibió actividad antiinflamatoria (74 y 81% respectivamente) en edema plantar de ratas bajo inducción de *caragenina* y una disminución en las contorsiones dolorosas (24 y 38% respectivamente) provocadas por inyección de *ácido acético* (Olajide *et al.*, 1997). En tanto, el *p-cimeno* y el *mirceno* presentan actividad analgésica y el *felandreno* antitérmica (Duke, 1992). Por otra parte la administración intraperitoneal de 100 y 200 mg/k del extracto metanólico de hojas de *paico* disminuyó la temperatura rectal en ratas con hiperpirexia inducida por inyección subcutánea de una suspensión acuosa de levadura. El efecto es ligeramente menor al producido por 400 mg de *ácido acetil salicílico* (Olajide *et al.*, 1997).

Actividad insecticida: Los extractos de las partes aéreas secas también demostraron actividad insec-

ticida contra el mosquito *Popillia japonica* y sobre *Lutzomyia longipalpis*, en este último caso en concentraciones de 1 g/l (Grainge y Ahmed, 1988; Okuyama *et al.*, 1992). Por su parte el aceite esencial demostró actividad inhibitoria contra los fitopatógenos *Attagenus piceus* y *Cochliomyia hominivorax*, *Meloidogyne incognita* (Grainge y Ahmed, 1988). En control de la malaria, el aceite esencial (en especial el *ascaridol*) demostró propiedades insecticidas frente a *Anopheles gambiae* (Bossou *et al.*, 2013). Con respecto al control de plagas, el aceite esencial de *paico* demostró efectividad frente al tercer estadio larvario de *Lucilia sericata* con una LC₅₀ límite de 70 ppm (Morsy *et al.*, 1998). Finalmente, el extracto hexánico demostró actividad molusquicida frente a *Bulinus truncatus* con una LC₉₀ = 2.00 ppm (Hammouchi *et al.*, 2000).

Oncología experimental: En el área oncológica, se pudo constatar actividad citotóxica en cultivos de carcinomas hepáticos humanos (línea Hep G2), a partir del extracto metanólico (Ruffa *et al.*, 2002). La administración intraperitoneal del extracto hidroalcohólico antes y después de la implantación de tumores sólidos y ascíticos Ehrlich en ratones disminuyó en forma significativa el número de células cancerosas e incrementó el tiempo de sobrevida de los animales (Nascimento *et al.*, 2006). El mecanismo de acción estaría dado por un incremento en la actividad fagocitaria de los macrófagos y de la producción de óxido nítrico en los órganos linfoideos, entre otros (Cruz *et al.*, 2007).

Otras acciones de interés: Entre los primeros trabajos científicos realizados con el aceite esencial de *paico* (también denominado *aceite de quenopodio*) se pudo constatar en modelos experimentales animales acciones hipotensora, depresora cardíaca y relajante muscular (Salan y Livingstone, 1915; 1916). A nivel respiratorio la decocción de las semillas en dosis de 1,5 ml no demostró actividad broncodilatadora en cobayos anestesiados (Carbajal *et al.*, 1991). El extracto acuoso de las partes aéreas exhibió actividad antiulcerosa, en dosis de 25 y 100 mg/k vía oral (Cambar, 1987; Santos, 1989).

Por otro lado, los extractos con las hojas y flores presentaron actividad antiespasmódica en modelos de íleon de rata aislado bajo inducción con *acetilcolina* y *cloruro de bario* (Girón y Cáceres, 1995), mientras que el extracto hexánico produjo actividad hipotérmica en ratones (Flores Chávez *et al.*, 2001). Un estudio etnofarmacológico efectuado en poblaciones indígenas del Perú reveló la baja incidencia de osteoporosis determinada por el aporte en fósforo de las hojas de *paico*, sumado al aporte de calcio de las hojas de muña

(*Minthostachys setosa* Brig), ambas consumidas frescas junto a la papa *cashqui* (Del Rio, 2002).

Toxicología - Efectos adversos

El uso tradicional de *paico* resulta seguro siempre y cuando se contemplen las dosis sugeridas, siendo importante tener en cuenta que dosis elevadas pueden producir diferentes trastornos, evidenciados por los diversos estudios toxicológicos realizados hasta la fecha, y los cuales se describen a continuación:

Genotoxicidad: El tratamiento de células de linfocitos humanos *in vitro* con extractos acuosos y decocciones de *paico* resultó en un incremento tanto en el porcentaje de células con aberraciones cromosómicas como en la frecuencia de intercambio entre cromátides hermanas, y en una disminución en el índice mitótico. Sin embargo, no se observaron cambios en la cinética de proliferación celular (Gadano *et al.*, 2006).

Estudios en animales: Dosis muy altas (equivalentes a 0,1 cm³ de *ascaridol* por kilo de peso en animales) pueden ocasionar cefaleas intensas, postración y llevar a la muerte. Las autopsias revelan edema pulmonar, degeneración grasa en el hígado, degeneración renal, lesiones auditivas y en el miocardio (Jellife, 1951; Alfonso *et al.*, 2000). La DL₅₀ para el *ascaridol* en ratones fue calculada en 0,075 ml/k, mientras que la DL₅₀ del *p-cimeno* en ratas alcanza los 4.750 mg/k (Budavari, 1989).

La concentración de *ascaridol* en la planta presenta variaciones según la época en que se recolecte y el porcentaje de humedad ambiente. Por ejemplo se comprobó que el compuesto se concentra en mayor medida en las zonas secas que en las húmedas. La dosis letal para el *ascaridol* en ratones fue calculada en 0,075 mg/k (Bourgeois *et al.*, 1989; Goldsmith, 1978; Martindale, 1982). La administración en ratas de una dosis de 1.g/k vía intraperitoneal del extracto metanólico de *paico* no produjo la muerte a las 24 horas de la administración. Por el contrario, produjo mayor movilidad e hiperactividad en los animales (Olajide *et al.*, 1997).

Por otra parte, el aceite esencial no mostró toxicidad en la piel de 18 conejos albinos machos, efectuándose lecturas a las 24 y 72 horas de aplicación, y corroborado por estudios histopatológicos de acuerdo con el código de la FDA norteamericana (González, 1990). Últimamente se han reportado algunos casos de dermatitis atópica en perros por aeroalérgenos provenientes de esta planta en el suroeste de Australia (Mueller *et al.*, 2000).

Los estudios de genotoxicidad realizados con el extracto etanólico (70%) de esta especie, resultó ser

mutagénico en el sistema *in vitro* salmonella/microsoma (test de Ames). En los ensayos *in vivo* (inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón) no se observó genotoxicidad (Vizoso Parra, 2000). El tratamiento subcrónico por vía oral (500 mg/kg) en ratones demostró que el extracto hidroalcohólico induce a la aparición de alteraciones puntuales en los animales. Sin embargo, no se observó toxicidad a concentraciones menores (terapéuticas) (Pereira *et al.*, 2010).

Estudios en humanos: El aceite esencial en altas dosis es tóxico en humanos (especialmente debilitados) lo cual es evidenciado por la aparición de síntomas tales como náuseas, vómitos, depresión del SNC, lesiones hepáticas y renales (síndrome nefrítico reversible), sordera, trastornos visuales, convulsiones, coma e insuficiencia cardio-respiratoria. Además, se demostró que la toxicidad puede aparecer de manera acumulativa, es decir, introduciendo pequeñas dosis a intervalos diarios. Es por ello que cuando se administre *paico* dentro de las dosis recomendadas, el mismo no deberá repetirse hasta pasados seis meses de la primera toma (Germosén Robineau, 1995).

No obstante, y de acuerdo con ensayos clínicos, se constató que las dosis terapéuticas elaboradas a partir de las partes aéreas no producían efectos tóxicos en humanos (Guzzi y Grandi, 1991). En el caso de niños, las dosis comúnmente empleadas (una cucharada de partes aéreas por día durante tres días) representan 5 g de la planta por día, equivalentes a 35 µg de aceite esencial diarios, de los cuales 17,5 µg corresponden a *ascaridol*. Para un niño de 15 kg de peso, ello representa casi 60 veces menos que la dosis considerada como tóxica/letal en el ratón, estando muy cerca de la dosis terapéutica recomendada (entre 0,4 y 1 µg/k) de *ascaridol* (Bourgeois *et al.*, 1989).

Contraindicaciones

Se contraindica su empleo en mujeres embarazadas, lactantes y niños de hasta 3 años, pacientes debilitados o con enfermedades hepáticas, auditivas y renales (Conway y Slocumb, 1979; Simões *et al.*, 1986; Brinker, 1998).

Status legal

El aceite esencial de *paico* es considerado oficial por muchas farmacopeas, entre ellas la de Argentina (6^a), Brasil (1926-9, bajo registro de toxicidad), España, Francia (9^a), India (Código 1959), Italia, México (4^a), Portugal, Turquía, USA (U.S.P y National Formulary), Vietnam (1971). En el caso de Francia, se halla inscripta en la categoría C recomendándose

su uso en atención primaria de la salud (Martindale, 1982). Tanto en Estados Unidos como en Argentina (anexo II) no es aceptado el *paico* como suplemento dietario. En América, sólo Bolivia acepta el empleo de las hojas, flores y frutos con fines medicinales (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: En Francia consideran apto como antihelmíntico para uso humano la administración de una sola infusión de 100 g de hojas y sumidades floridas

en 1,5 litros de agua, dejando reposar 5 minutos, administrando 3 tazas diarias (450 cc) a los adultos y una taza (150 ml) dividida en tres tomas para los niños mayores de tres años que tengan parásitos. A las 72 horas se recomienda administrar un purgante salino u oleoso para facilitar su eliminación. Por ejemplo, para un niño de 5 años, una dosis diaria (no mayor a tres días consecutivos) comprendida entre 0,03 y 0,10 g de partes aéreas por kilo/día es considerada efectiva y segura.

Referencias

- Ahmed A. Highly oxygenated monoterpenes from *Chenopodium ambrosioides*. J Nat Prod. 2000; 63: 989-991.
- Alfonso H, Tablada Pérez R, Quesada Pastor N, Carballo Velázquez N, et al. Plantas tóxicas. La Habana (Cuba): Capitán San Luis, 2000.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentina medicinal plants. Folklore and phytochemical screening II. Economic Botany 1976; 30: 161-165.
- Bera B, Mukherjee K, Ganguly S. Chemical investigation of the seeds of diploid cytotypes of *Chenopodium album*. Fitoterapia. 1991; 62: 178.
- Bliss A. A pharmacodynamic study on the antihelmintic properties of two oils of *Chenopodium*. J Am Pharm Assoc. 1925; 14: 93.
- Bossou A, Mangelinckx S, Yedomonhan H, Boko P, Akogbeto M, De Kimpe N, Avlessi F, Sohoumhloue D. Chemical composition and insecticidal activity of plant essential oils from Benin against *Anopheles gambiae* (Giles). Parasit Vectors. 2013; 6(1):337.
- Bourgeois P, Joseph H, Savary H. Détermination d'huiles essentielles et dosage de l'ascaridol dans Ch. ambrosioides. Tramil IV. Tela, Honduras, 1989. (Inédito)
- Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 2 ed. Sandy, Oregon (EEUU): Eclectic Medical Publications, 1998.
- Budavari S. The Merck Index. New Jersey: Rahway, Merck & Co. 1989; 1606.
- Butz L, La Lande Jr W. Antihelmintics II. A comparison of certain ozonides, *Chenopodium ambrosioides* oil and diheptanol peroxide. J Am Pharmac Assoc. 1937; 26: 114.
- Cáceres A, Girón L, Alvarado S, Torres M. Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. J Ethnopharmacol. 1987; 20: 223-237.
- Cambar P. Prevención de la producción de úlceras gástricas experimentales por algunos extractos de plantas. Tegucigalpa (Honduras): Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Farmacología, 1987.
- Carbalal D, Casaco A, Arruzazabala L, González R, Fuentes V. Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in Cuban folk medicine. J Ethnopharmacol. 1991; 33: 21-24
- Ching Ch. A pharmacognostical study of *Chenopodium ambrosioides*. Acta Ph Sin. 1980; 8: 19-34.
- Conway G, Slocumb J. Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. J Ethnopharmacol. 1979; 1: 241-261.
- Cruz G, Pereira P, Patrício F, Costa G, et al. Increase of cellular recruitment, phagocytosis ability and nitric oxide production induced by hydroalcoholic extract from *Chenopodium ambrosioides* leaves. J Ethnopharmacol. 2007; 111: 148-54.
- De Almeida M, Domingues L, Almeida G, Simas M, et al. Effects of aqueous extracts of *Mentha piperita* L. and *Chenopodium ambrosioides* L. leaves in infective larvae cultures of gastrointestinal nematodes of goats. Rev Bras Parasitol Vet. 2007; 16: 57-9.
- Del Águila Campos C. Eficacia moderna entre *Chenopodium ambrosioides* y Abendazol en niños de Huaraz (Perú). 4º Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Colegio de Médicos del Perú. Lima, Perú. 5-8 nov 2002. Abstract.
- Del Río L. Tratamiento tradicional de la osteoporosis. IV Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Colegio Médico del Perú. Lima, Perú. 5-8 nov 2002. Abstract.
- Duke J. Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton (FL): CRC. Press, 1985.

- Duke J. Handbook of phytochemical constituents of GRASS herbs and other economic plants. Boca Raton (FL): CRS Press, 1992.
- Fernan Nuñez M. A contribution to helminthic therapy. *J Am Med Assoc.* 1927; 88: 903.
- Feroz H, Khare A, Srivastava M. Review of scientific studies on antihelmintics from plants. *J Sci Res Pl Med.* 1982; 3: 6.
- Flores Chávez J. Estudios de plantas medicinales peruanas en Japón. 1º Simposio Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. 29 nov-1 dic 2001. Abstract P-16.
- Gadano A, Gurni A, Carballo M. Argentine folk medicine: genotoxic effects of Chenopodiaceae family. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103: 246-51.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y productos naturales. Convenio Andres Bello (Colombia): Cáceres A (Ed.). CYTED, 2000.
- Germosén Robineau L. Farmacopea caribeña. Tramil VII. Santo Domingo: Edic. Tramil,, 1996.
- Girón L, Cáceres A. Estado actual del aprovechamiento multidisciplinario de las plantas medicinales en Guatemala. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. El Canelo de Nos, Chile. 28-31 oct 1995.
- Goldsmith R. Anthelmintic drugs. In: *Review of Medical Pharmacology.* 5 ed. Los Altos (CA): Lange Medical Pub, 1978.
- Grainge M, Ahmed S. *Handbook of Plants with Pest-Control Properties.* New York: John Wiley & Sons, 1988.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Guzzi G, Grandi M. Intestinal worm infections: response to parasitic infections with antihelmintics plants. Torino: Centro Studi Ricerche e Terapia delle Neoplasie, 1991.
- González A. Evaluación de la Toxicidad Dérmica de *Momordica charantia* y *Cassia occidentalis* en conejos. Tramil III, La Habana (Cuba): Enda-Caribe, 1990.
- Hmamouchi M, Lahliou M, Agoumi A. Molluscicidal activity of some Moroccan medicinal plants. *Fitoterapia* 2000; 71: 308-314.
- Jardim C, Jham G, Dhingra O, Freire M. Composition and antifungal activity of the essential oil of the Brazilian *Chenopodium ambrosioides* L. *J Chem Ecol.* 2008; 34: 1213-8.
- Jellife D. Oil of *Chenopodium* in the treatment of ascariasis. Report of three cases of fatal liver damage in African patients. *J Tropical Med Hygiene.* 1951; 54: 143.
- Kamel E, El-Emam M, Mahmoud S, Fouada F, Bayaumy F. Parasitological and biochemical parameters in *Schistosoma mansoni*-infected mice treated with methanol extract from the plants *Chenopodium ambrosioides*, *Conyza dioscorides* and *Sesbania sesban*. *Parasitol Int.* 2011 (en prensa).
- Kishore N, Mishra A, Chansouria J. Fungitoxicity of essential oils against dermatophytes. *Mycoses.* 1993; 36: 211-215.
- Kliks M. Studies on the traditional herbal antihelmintic *Chenopodium ambrosioides* L. *Tropical Soc Bot.* 1985; 879-887.
- Monzote L, García M, Montalvo A, Linares R, Scull R. Effect of oral treatment with the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* against cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice, caused by *Leishmania amazonensis*. *Forsch Komplementmed.* 2009; 16: 334-8.
- Monzote L, Montalvo A, Almanonni S, Scull R, et al. Activity of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* grown in Cuba against *Leishmania amazonensis*. *Chemotherapy* 2006; 52: 130-6.
- Monzote L, Montalvo A, Scull R, Miranda M, Abreu J. Combined effect of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and antileishmanial drugs on promastigotes of *Leishmania amazonensis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007a; 49: 257-60.
- Monzote L, García M, Montalvo AM, Scull R, et al. In vitro activity of an essential oil against *Leishmania donovani*. *Phytother Res.* 2007b; 21: 1055-8.
- Monzote L, Montalvo A, Scull R, Miranda M, Abreu J. Activity, toxicity and analysis of resistance of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* after intraperitoneal, oral and intralesional administration in BALB/c mice infected with *Leishmania amazonensis*: a preliminary study. *Biomed Pharmacother.* 2007c; 61: 148-53.
- Monzote L, Nance M, García M, Scull R, Setzer W. Comparative chemical, cytotoxicity and antileishmanial properties of essential oils from *Chenopodium ambrosioides*. *Nat Prod Commun.* 2011; 6: 281-6.
- Martindale J. The Extra Pharmacopeia. 28 ed. London: Reynolds JE (ed.), The Pharmaceutical Press, 1982.
- Martínez M. Contribuciones iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina, Agricultura. Barcelona: Anaya, 1988.
- Misra P et al. Antimalarial activity of traditional plants against erythrocytic stages of *Plasmodium berghei*. *Int J Pharmacog.* 1991; 29: 19-23.
- Morsy T, Shoukry A, Mazyad S, Makled K. The effect of the volatile oils of *Chenopodium ambrosioides* and *Thymus vulgaris* against the larvae of *Lucilia sericata* (Meigen). *J Egypt Soc Parasitol.* 1998; 28: 503-510.
- Mueller R, Bettenay S, Tideman L. Aero-allergens in canine atopics dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust Vet J.* 2000; 78: 392-399.

- Nascimento F, Cruz G, Pereira P, Maciel M, et al. Ascitic and solid Ehrlich tumor inhibition by *Chenopodium ambrosioides* L. treatment. Life Sci. 2006; 78: 2650-3.
- Okuyama E et al. Some traditional medicine and their analgesic principles. J Pharmacodyn. 1992; 15: 19-23.
- Okuyama E, Umayama K, Saito Y, Yamazaki M, Satake M. Ascaridole as a pharmacologically active principle of "paico", a medicinal Peruvian plant. Chem Pharm Bull. 1993; 41: 309-311.
- Olajide O, Awe S, Makinde J. Pharmacological screening of the methanolic extract of *Chenopodium ambrosioides*. Fitoterapia. 1997; 68: 529-535.
- Opdyke D. Monographs on fragrance raw materials. Chenopodium oil. Food Chem Toxicol. 1976; 14: 713-715.
- Patrício F, Costa G, Pereira P, Aragão-Filho W, et al. Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*. J Ethnopharmacol. 2008; 115: 313-9.
- Pereira W, Ribeiro B, Sousa A, Serra I, et al. Evaluation of the subchronic toxicity of oral treatment with *Chenopodium ambrosioides* in mice. J Ethnopharmacol. 2010; 127: 602-5.
- Pollack Y, Segal R, Golenser J. The effect of ascaridole on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. Parasitol Res. 1990; 76: 570-572.
- Prasad C, Shukla R, Kumar A, Dubey N. In vitro and in vivo antifungal activity of essential oils of *Cymbopogon martini* and *Chenopodium ambrosioides* and their synergism against dermatophytes. Mycoses. 2010; 53: 123-9.
- Reis M, Trinca A, Ferreira M, Monsalve-Puello A, Grácio M. *Toxocara canis*: potential activity of natural products against second-stage larvae in vitro and in vivo. Exp Parasitol. 2010; 126: 191-7.
- Ross S, El-Keltawi N, Megalla S. Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. Fitoterapia. 1980; 51: 201-205.
- Ruffa M, Ferraro G, Wagner M, Calcagno M, et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. J Ethnopharmacol. 2002; 79: 335-339.
- Salan W, Livingstone A. Experiments with *Chenopodium* oil on circulation and respiration. Amer J Physiol. 1915; 38: 67.
- Salan W, Livingstone A. Experiments with *Chenopodium* oil on the isolated frog heart. Am J Physiol. 1916; 41: 21.
- Santos A. Efecto de los extractos acuosos de algunas plantas medicinales en Honduras. Tesis de doctorado en Medicina. Universidad Nacional de Tegucigalpa, Honduras, 1989.
- Sauvain M, Moretti C, Muñoz V. Pruebas in vivo para paludismo realizadas en Bolivia sobre varias plantas. Grupo Tramil. Dominicana, Edic. Tramil, 1990.
- Simoes C, Auler Menz L, Schenkel E. Plantas de la Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Paraná (Brasil): Ed. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1986.
- Souza Brito A, Souza Brito A. Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings. Medicinal Resources of the Tropical Forest (EEUU). 1996.
- Teng X. Development of natural products as antimalarial agents. Proc US-China Pharmacol Symp. (Washington), 1980.
- Torres A, Ricciardi G, Agrelo de Nasiff A, Ricciardi A. Aceite esencial de *Chenopodium ambrosioides* (paico macho). Laboratorio Dr Gustavo A Fester - Facultad de Cs. Exactas y Naturales y Agrimensura, UNNE, 2008.
- Uturrunco G, Marvin Cupita O, Lira López I. () Efecto antioxiruriosis de paico (*Chenopodium ambrosioides* L.) y helecho macho (*Dryopteris filix-mas* Schott) en escolares de Puno. IV Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Lima, Perú. Abstract. 5-8 nov 2002.
- Vizoso Parra A, García López A, Ramos Ruiz A, Piloto Ferrer J. Evaluación mutagenética de un extracto fluido con un menstruo etanólico al 70% de *Teloxis ambrosioides* (apasote). Rev Cubana Plantas Med 2000; 5(3): 102-5.

Palán palán

Nombre Científico: *Nicotiana glauca* Graham.

Sinonimia: *Siphulaex glabra* (Gram.) Raf.

Familia: Solanaceae.

Nombres populares:

Español: *palán-palán*, *coro*, *cacala*, *corondí*, *palancho*, *buena moza*, *karallanta*, *tabaco amarillo* (México), *belén-belén*, (Chile), *tabaquillo* (Ecuador), *árbol de la mostaza* (Islas Canarias).

Portugués: *tabaco amarelo*.

Inglés: *tree tobacco*.

Otros: *karalawa* (quechua), *mbelém mbelem* (alemán)



Resumen

Si bien el palán-palán (*Nicotiana glauca* – Solanaceae) sería originario de Argentina, en la actualidad se extiende hacia el sur de Bolivia, Chile, Uruguay, Brasil y Paraguay, además de presentar una distribución cosmopolita en climas templados de todo el mundo. Aunque la decocción de las hojas es muy empleada en forma tópica en el tratamiento de diversas afecciones por las etnias del noroeste argentino, su potencial toxicidad debido a la presencia del alcaloide anabasina es un factor limitante para ensayos por vía oral. Sin embargo, algunos estudios sobre actividad antifúngica y antiinflamatoria podrían justificar su empleo externo.

Summary

Although tree tobacco (*Nicotiana glauca* – Solanaceae) is probably native to Argentina, at present this shrub can also be found in Southern Bolivia, Chile, Uruguay, Brazil, Paraguay, as well as in other temperate regions throughout the Word. The decoction of the leaves is topically used amongst several ethnic groups in Northwestern Argentina in the treatment of several ailments. However, the toxicity of this plant due to the presence of the alkaloid anabasin has limited its oral use, although some pharmacological studies have shown that the extracts possess antimycotic and anti-inflammatory activities.

Descripción botánica

Árbol pequeño, caracterizado por presentar una altura entre 2-5 metros; abundante ramaje; hojas largamente pecioladas (con pecíolo de 3-12 cm de longitud), glaucas, ovadas o elípticas, subcarnosas, de 5-15 cm de longitud; flores numerosas de 3-4 cm de longitud, con pedicelos de 3-10 mm de longitud, dispuestas en amplias panículas terminales; corola tubulosa de color amarillo, cubierta con una suave pubescencia. Cáliz campanulado de 10-15 mm. de largo, provisto de cinco dientes triangulares cortos. Florece durante los meses de primavera a otoño y fructifica en verano. El fruto es una cápsula ovoide incluida en el cáliz, de 1 cm de largo, provista de numerosas semillas pardas y reticuladas en su interior (Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Nicotiana* comprende unas 67 especies, en su mayoría originarias de América del Sur. El palán-palán sería originario de Argentina (noroeste del país hasta la provincia de La Pampa), extendiéndose hacia el sur de Bolivia, Chile, Uruguay, Brasil y Paraguay. Actualmente tiene una distribución cosmopolita en climas templados de todo el mundo, creciendo desde terrenos llanos hasta alturas de 3.400 metros, sobre ruinas, descampados, entre malezas, terrenos baldíos y al pie o encima de los muros. En las provincias del norte de Argentina se cultiva como ornamental en jardines y huertas familiares (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Las semillas normalmente germinan en 10 - 20 días. Es necesario esparcir las semillas en tierra húmeda y tapar con la misma tierra levemente. En cuanto las plan-

tas sean bastante grandes como para manejarlas, pueden ser transplantadas a la intemperie una vez que haya caído la última helada, en lugares donde no reciben sol directo, y de tierra rica. En el caso de las plantas cultivadas es raro que alcancen una altura superior a los 3 metros. Por otro lado, pueden cultivarse como una planta anual o puede guardarse en interiores durante el invierno. Es una planta leñosa, crece como un árbol pequeño y es fácil de propagar a través de gajos. Si son cultivadas en el interior es necesario tener en cuenta que necesitan mas de 14 horas diarias de luz para florecer.

Parte utilizada

Principalmente las hojas desecadas, acompañadas a veces de flores y tallos jóvenes.

Historia

Planta muy empleada por las distintas etnias americanas. El nombre *Nicotiana* es en honor a Jean Nicot (1530-1600), embajador francés en Lisboa, quien introdujo el tabaco en Lisboa. En tanto *glauca* hace mención al color verde-azulado de sus hojas. Los aztecas la empleaban para tratar problemas nerviosos y estados febriles. Ya en 1892 el farmacognista francés Perrot alertaba de su toxicidad por el contenido en alcaloides. El hecho de crecer sobre ruinas sumando a su carácter embriagante, hizo que esta especie sea venerada por las distintas etnias indígenas. Por ello, antes de iniciar una construcción se persignan cuando entre las malezas del lugar que deben limpiar, encuentran plantas de *palán-palán*. Su principal alcaloide (*anabasina*) fue aislado por primera vez de *Anabasis aphylla* L. (Chenopodiaceae) y posteriormente de *Nicotiana glauca*. (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

Muy empleado en forma tópica (decocción de las hojas sobre un lienzo, o también las hojas flameadas o maceradas) para aliviar dolores reumáticos o traumáticos (Marzocca, 1997). También se aplica en casos de parotiditis y hemorroides (indios Vilelas del Chaco). En forunculosis se aplican las hojas desprovistas de la epidermis por el haz, como antibacteriano y para facilitar la eliminación de pus. Por vía interna las infusiones (muy diluidas) se recomiendan como antiespasmódico ligero y sedante (Martínez Crovetto, 1965).

En el noroeste de Argentina emplean cataplasmas hechos con las hojas desecadas reducidas a polvo y mezcladas con harina de trigo y algo de arcilla o arena, para la reducción de hernias abdominales. También como cataplasma emplean las flores (secas o frescas) junto con grasa de cerdo fundida y sin sal, colocadas sobre el tórax para aliviar crisis asmáticas.

La decocción de las hojas se emplea por vía externa para el lavado de heridas o úlceras infectadas (Alonso, 2004). Con las hojas desecadas y pulverizadas en mortero junto a la chicha de maíz, logran elaborar una bebida embriagante con presunto efecto estupefaciente. Con el agua de cocimiento de flores, leño y hojas de esta planta suelen bañar animales (en especial perros) para desparasitarlos (Lahitte *et al.*, 1998). La etnia Pilagá de Formosa (Argentina) emplea las hojas frescas atadas con un cordel sobre la cabeza en casos de cefaleas (Filipov *et al.*, 1997). En Ecuador utilizan las hojas en infusión como antiviral. Las cataplasmas de *palán-palán* son aplicadas sobre picaduras de insectos o mordeduras de víboras, una vez extraído o succionado el veneno (Alonso, 2004).

Otros usos

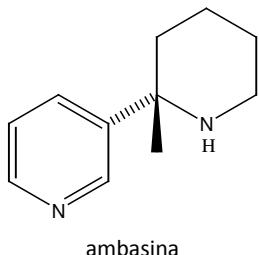
En virtud de las necesidades sobre nuevos aromas y gustos para los fumadores, se ha incorporado *Nicotiana glauca* junto a otras especies para fortalecer la obtención de tabacos aromáticos y su introducción en híbridos de injerto, cruzas o modificaciones genéticas. Antes de la aparición del DDT, se empleó durante muchos años como pesticida.

Constitución química

Los estudios fitoquímicos realizados en el *palán-palán* indican la presencia de las siguientes sustancias químicas: alcaloides (1-3%) del tipo piridínicos, piperidínicos, pirrolidínicos y pirrólicos. El más importante es la *amabastoma (neonicotina)* con una concentración del 1,8-2%, y en menor cantidad *nicotina* (0,3-1%) y *nornicotina*. Todos estos se encuentran combinados con los ácidos cítrico y málico. Ácidos orgánicos: ácido málico, ácido cítrico, ácido cafeico, ácido clorogénico y ácido nicotínico (β -piridin-carbónico). También se identificaron otros compuestos entre los cuales vale la pena destacar algunas sustancias minerales (15-20%) con riqueza en potasio, sodio, fosfatos y nitratos; oxidadas (tallos), vitamina D3; glúcidos tales como el almidón (8-12%), pectina e hidratos solubles (2-4%) (Backheet y Sayed, 2002; Keeler, 1984; Lovkova *et al.*, 1973; Mizrachi, 2000). En un estudio realizado por Navarro *et al.* (1996) se identificaron los siguientes compuestos: β -sitosterol, rutina, escopoletina, y anabasina.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento realizaron estudios en humanos con esta especie. Su potencial toxicidad es un factor limitante para ensayos por vía oral. Algunos estudios sobre actividad antifúngica y antiinflamatoria podrían justificar su empleo en uso tópico.



ambasina
3-(2-piperidinil) piridina
2-(3-beta-piridil) piperidina

Actividad antimicrobiana: Si bien no se han realizado estudios *in vitro* para los extractos, varios de los principios activos de la hoja de *N. glauca*, entre ellos los ácidos orgánicos y glucídicos (*pectanos* y *xiloglucanos*), demostraron una capacidad de reducir el pH sobre las zonas de aplicación externa, contribuyendo así a generar un efecto bacteriostático que podría justificar su empleo tópico sobre heridas infectadas (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1996). Los ésteres de azúcares son compuestos minoritarios de las ceras, los cuales se segregan por los pelos glandulares (tricomas) de las inflorescencias de esta especie, al igual que en otras Solanáceas. Estas sustancias juegan un papel importante en los sistemas de defensa de la planta y, por otra parte, poseen actividad antifúngica frente a *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger* y contra hongos productores de micotoxinas como *Penicillium expansum* y *Aspergillus flavus* (Barra *et al.*, 1997).

Los alcaloides (en especial la *anabasina*) presentan actividad insecticida (Foster *et al.*, 2003), aunque actualmente se emplean poco con estos fines. Sin embargo, un reciente estudio dio pruebas de la eficacia insecticida de agua caliente destilada de *palán palán* frente a *Anopheles arabiensis*, con un 50% de repelencia en concentración de 1.72 microl/cm² (Waka *et al.*, 2004). También vale la pena destacar que el salicilato o sulfato de *nicotina* se emplea como ectoparasitida y en helmintiasis (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1996).

Actividad antioxidante: En ratas sometidas a intoxicación por *tetracloruro de carbono* (CCl₄) la administración previa de un extracto acuoso de hojas de *palán-palán* produjo efectos hepatoprotectores, en dosis orales de 4 ml/k (Janakat y Al Merie, 2002). Por último, el extracto metanolico de las partes aéreas demostró actividad antioxidante *in vitro* debido a su capacidad atrapadora del anión superóxido por el método del nitrito (Martínez *et al.*, 2002).

Otras acciones de interés: El *ácido nicotínico* (*niacina*) es un cofactor vitamínico con actividad vasodila-

tadora, empleado en la prevención y tratamiento de la pelagra en perros y como agente hipolipemiante en humanos (disminuye los niveles de VLDL-colesterol mediante una reducción del flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo hasta el hígado). Por otra parte es precursor de los *nicotín-adenín-dinucleótidos* (NAD y NADP), los cuales son importantes cofactores enzimáticos (Page *et al.*, 1998). También se identificó vitamina D₃, la cual juega un importante papel en la homeostasis del calcio y tendría una actividad inhibitoria *in vitro* sobre el crecimiento de algunos tumores como el carcinoma de mama y el melanoma (Page *et al.*, 1998; Skliar *et al.*, 2000). Algunos extractos de *N. glauca* en dosis de 1,25 g/k, demostraron actividad antiinflamatoria en ratones en el modelo de edema plantar inducido por *caragenina*. Dicha actividad fue considerada como muy buena (50%) en relación a antiinflamatorios clásicos como la *indometacina* (78%) y *diclofenac* (71,4%), utilizados como estándar (González Dávalos *et al.*, 2000).

Toxicología - Efectos adversos

Se ha demostrado que el cocimiento de esta planta es tóxico para el hombre como así también las hojas frescas para algunos animales, aunque la mayoría de estos últimos desprecian su consumo. De ahí que popularmente se emplee casi exclusivamente en uso externo u ocasionalmente en forma de infusiones orales muy diluidas (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1996).

La *anabasina* demostró toxicidad aguda y subaguda, la cual se manifiesta a través de salivación intensa, vértigo, confusión, fotofobia, alteraciones visuales y auditivas, extremidades frías, hipertensión arterial, náuseas, vómitos, diarrea, paresias motoras y espasmos en músculos flexores (Manoguerra y Freeman, 1982; Mellick *et al.*, 1999; Hanaki, 2012; López *et al.*, 2013). Incluso se han observado muertes en humanos por la ingesta de esta planta, lo cual estaría en relación a la presencia de *anabasina* en las hojas (Castorena *et al.*, 1987; Furer *et al.*, 2011; Mizrahi *et al.*, 2000; Sims *et al.*, 1999). Se ha informado recientemente el caso de una persona de 60 años que presentó un cuadro de fallo respiratorio agudo tras el consumo de una decocción de hojas de *palán palán*, lo cual obedeció a la actividad de la *anabasina* como agente agonista sobre receptores nicotínicos generando parálisis de los músculos respiratorios. La paciente pudo recuperarse posteriormente en sala de cuidados intensivos (Ntelios *et al.*, 2013).

La *anabasina* también produce teratogénesis y artrogrifosis congénita en cerdos, de manera similar a lo observado con *N. tabacum* (Keeler *et al.*, 1984). Asimismo, se han observado malformaciones esqueléticas, contracturas musculares y hendiduras palatinas

en cabras, ganado vacuno y ovejas neonatas cuyas madres se alimentaron de esta planta durante el primer trimestre de embarazo (Bunch *et al.*, 1992; Panter *et al.*, 2000; Plumlee *et al.*, 1993; Green *et al.*, 2012). Las malformaciones palatinas observadas en animales dieron origen a la realización de cirugías reparadoras intrauterinas con buenos resultados (Weinzwig *et al.*, 1999; 2002).

Contraindicaciones

Debido a la presencia de *ácido nicotínico*, se desaconseja su empleo en casos de enfermedad ulcer-

rosa péptica, hiperuricemia, en casos de intolerancia a la glucosa y en el transcurso de enfermedades hepáticas (Page *et al.*, 1998). La presencia de alcaloides contraindica su empleo interno en cualquier circunstancia y edad.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Debido a la toxicidad de sus alcaloides no se recomiendan usos internos con esta especie.

Decocción: De hojas y ramas tiernas al 2% en aplicación externa sobre hemorroides, forúnculos y antiséptico de heridas.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Backheet E, Sayed H. Two new chlorinated amides from *Nicotiana glauca* R. Graham. Pharmazie. 2002; 57: 206-208.
- Barra C, Cesio M, Heinzen H, Moyna P. Propiedades antifúngicas de ésteres de azúcares de Solanáceas nativas. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-406.
- Bunch T, Panter K, James L. Ultrasound studies of the effects of certain poisonous plants on uterine function and fetal development in livestock. J Anim Sci. 1992; 70: 1639-1643.
- Castorena J, Garriott J, Barnhardt F, Shaw R. A fatal poisoning from *Nicotiana glauca*. J Toxicol Clin Toxicol. 1987; 25: 429-435.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 35-74.
- Foster S, Denholm I, Thompson R. Variation in response to neonicotinoid insecticides in peach-potato aphids, *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae). Pest Manag Sci. 2003; 59: 166-173.
- Furer V, Hersch M, Silvetzki N, Breuer GS, Zevin S. *Nicotiana glauca* (tree tobacco) intoxication--two cases in one family. J Med Toxicol. 2011; 7: 47-51.
- González Dávalos E, Arias Miranda J, Gutiérrez Yapu D, Arias Gutiérrez J, Alarcón Bautista W. Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales vs. AINES. 1º Congreso Internacional de Plantas Medicinales - FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000.
- Green B, Lee ST, Panter K, Brown D. Piperidine alkaloids: human and food animal teratogens. Food Chem Toxicol. 2012; 50(6):2049-55.
- Hanaki N. Accidental poisoning by *Nicotiana glauca*: a case report. Chudoku Kenkyu. 2012; 25(3):253-4.
- Janakat S, Al Merie H. Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. J Ethnopharmacol. 2002; 83: 135-138.
- Keeler R *et al.* Teratogenicity in swine of the tobacco alkaloid anabasine isolated from *Nicotiana glauca*. Teratology. 1984; 30: 61-69.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, Haloua P, Mehltreter K. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- López J, Kervégant M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, de Haro L. Moderate intoxication by *Nicotiana glauca*. Presse Med. 2013; 42(11):1538-9.
- Lovkova M, Il'in G, Minozhedinova N. Transformation of nicotine into anabasine in *Nicotiana glauca* shoots. Prikl Biokhim Mikrobiol. 1973; 9: 595-598.
- Mandrile E, Bongiorno de Pfirter G. Farmoplantas: Palan-Palan (*Nicotiana glauca*). Bifase. 1996; 9: 5-10.
- Manoguerra A, Freeman D. Acute poisoning from the ingestion of *Nicotiana glauca*. J Toxicol Clin Toxicol. 1982; 19: 861-864.
- Martínez E, Cargnello R, Escalante A, Vivot E, *et al.* Actividad de once especies de la flora argentina como atrapadores de anión superóxido e inhibidores de xantino oxidasa. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 may 2002.
- Martínez Crovetto R. Estudios Etnobotánicos. II. Nombres de plantas y su utilidad según los indios Vilelas del Chaco. Bonplandia. 1965; 2: 123.

- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mellick L, Makowski T, Mellick G, Borger R. Neuromuscular blockade after ingestion of tree tobacco (*Nicotiana glauca*). Ann Emerg Med. 1999; 34: 101-104.
- Mizrahi N, Levy S, Goren Z. Fatal poisoning from *Nicotiana glauca* leaves: identification of anabasine by gas-chromatography/mass spectrometry. J Forensic Sci. 2000; 45: 736-741.
- Navarro C, Azevedo C, Machado E, Morel A. Estudo fitoquímico da *Nicotiana glauca* Graham (Balsamo 340). XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen Q-087.
- Ntelios D, Kargakis M, Topalis T, Drouzas A, Potolidis E. Acute respiratory failure due to *Nicotiana glauca* ingestion. Hippokratia. 2013; 17(2):183-4.
- Page C, Sutter M, Curtis M, Walker M, Hoffman B. *Farmacología Integrada*. Madrid: Harcourt, 1998.
- Panter K, Weinzweig J, Gardner D, Stegelmeier B, James L. Comparison of cleft palate induction by *Nicotiana glauca* in goats and sheeps. Teratology. 2000; 61: 203-210.
- Plumlee K, Holstege D, Blanchard P, Fiser K, Galey F. *Nicotiana glauca* toxicosis of cattle. J Vet Diagn Invest. 1993; 5: 498-499.
- Sims D, James R, Christensen T. Another death to ingestion of *Nicotiana glauca*. J Forensic Sci. 1999; 44: 447-449.
- Skliar M, Curino A, Milanesi L, Benassati S, Boland R. *Nicotiana glauca*: another plant species containing vitamin D3 metabolites. Planta Sci. 2000; 156: 193-199.
- Waka M, Hopkins R, Curtis C. Ethnobotanical survey and testing of plants traditionally used against hematophagous insects in Eritrea. J Ethnopharmacol. 2004; 95: 95-101.
- Weinzweig J, Panter K, Pantaloni M, Spangenberg A, et al. The fetal cleft palate: II. Scarless healing after in utero repair of a congenital model. Plast Reconstr Surg. 1999; 104: 1356-1364.
- Weizweig J, Panter K, Spangenberger A, Harper J, et al. The fetal cleft palate: III. Ultrastructural and functional analysis of palatal development following in utero repair of the congenital model. Plast Reconstr Surg. 2002; 109: 2355-2362.

Palo amargo

Nombre Científico: *Picrasma crenata* (Vell.) Engl.

Sinonimia: *Ascherion crenata* Vell., *P. vellozii* (Planch.) Eng., *Picramnia crenata* (Vell.) Hassl., *Picrasma palo-amargo* Speg., *P. vellozii* Planch. *Picraena palo-amargo* (Speg.) Speg.,

Familia: Simarubaceae.

Nombres populares:

Español: *quasia, cuasia, palo amargo.*

Portugués: *quásia, quássia-do-Brasil, pau-amarelo, pau-quassia, pau-tanente, cedro branco, pau-amargo, queina.*

Inglés: *bitterwood, Brazilian quassia.*

Otros: *Bitterholz* (Alemán), *quassia* (Francés), *quassio* (Italiano), *paraih*



Resumen

La familia Simarubáceas se ha constituido en una de las más estudiadas desde un punto de vista medicinal, merced a su riqueza en un tipo de compuestos conocidos como quasinoides. Estos triterpenos son compuestos amargos, que demostraron importantes actividades biológicas, entre ellas actividad antitumoral, hipoglucemante, antiinflamatoria, antiparasitaria e insecticida. Dada la importancia farmacológica de los quasinoides, también se desarrollaron algunas vías semisintéticas a partir de precursores situados en la corteza de estos arbustos. En el caso puntual de *Picrasma crenata*, varias de las actividades farmacológicas descriptas están siendo estudiadas, a pesar que su uso más extendido sea como pediculicida, en especial en el sur de Brasil y noreste de Argentina.

Summary

Quassinoids, a group of bitter triterpenes widely distributed within the Simaroubaceae family, are responsible for an extended list of pharmacological activities that have been attributed to different species in this family. Several biological activities including antitumour, hypoglycemic, anti-inflammatory, antiparasitic and insecticidal have been described for these compounds. Furthermore, and due to the pharmacological importance of quassinoids, these compounds have also been obtained by means of synthesis from precursors already present in the bark. In the case of *Picrasma crenata*, many of the medicinal uses claimed for this plant are being studied in order to be validated, although it is important to point out that, at least in the case of Southern Brazil and Northeastern Argentina, the most popular use of this plant is in the field of pediculosis.

Descripción botánica

Árbol de 5-12 metros de altura, provisto de hojas alternas, pecioladas, imparipinadas, con 3-9 pares de folíolos, elíptico-lanceolados. Flores declinadas, dispuestas en inflorescencias paniculiformes, generalmente con 4 estambres alternos con los pétalos; filamentos pilosos en la base. El fruto es una drupa subglobosa u ovoidal, con una sola semilla en su interior (Ragonesi y Milano, 1984). De Setiembre a Diciembre ocurre la floración, y entre Enero y Marzo la fructificación.

Distribución geográfica - Ecología

Esta especie crece en el sur de Brasil (estados de Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Pernam-

buco), este de Bolivia (Tarija), Paraguay (inmediaciones de Ciudad del Este) y noreste de la República Argentina. En nuestro país, se la encuentra intercalada en las selvas ribereñas de la provincia de Misiones. En cuanto a la *cuasia de Surinam* (*Q. amara*), la misma se extiende desde México hasta el sur de Brasil, creciendo hasta altitudes de hasta 800 metros s.n.m. Se diferencia por su menor porte (alcanza como máximo hasta 8-9 metros de altura), habitando bosques tropicales y subtropicales húmedos y secos, no tolerando condiciones de mal drenaje, de ahí que no sea común su presencia en llanuras inundables (Martínez et al., 2000). En Rio Grande do Sul (Brasil) se encuentra en peligro de extinción.

Agrotecnología del cultivo

No existe mucha información respecto al cultivo de *P. crenata*, no obstante, vale la pena mencionar que en la Universidad de Misiones, se está estudiando la técnica de establecimiento *in vitro* a partir de segmentos nodales obtenidos a campo, dentro de un programa de propagación *in vitro* para especies nativas.

Parte utilizada

El leño o corteza. La droga es prácticamente inodora y el sabor extremadamente amargo (de Oliveira *et al.*, 1998).

Adulterantes

Prácticamente inexistentes. Es importante señalar algunos caracteres morfoanatómicos que permiten una correcta identificación de *P. crenata*, en especial cuando se comercializan otras *quasias*. A nivel macroscópico el leño aparece en los comercios en forma de fragmentos de 5-10 cm de largo, provisto en trozos irregulares, mayoritariamente cilíndricos, de 10-15 cm de diámetro. Los fragmentos pueden estar recubiertos de una corteza fina, de color oscuro, con veteados blanquecinos. La presencia de anillos de crecimiento son patentes en la sección transversal, especialmente cuando los pedazos cortados poseen forma cilíndrica. Cuando se observa con lupa de buen aumento, el leño presenta poros largos, reunidos de a pares o en grupos de tres-cuatro.

La descripción microscópica, en sección transversal permite observar vasos de abertura grande, reunidos en pequeños grupos envueltos por parénquima paratraqueal confluyente, donde con frecuencia se puede observar la presencia de cristales prismáticos. Los rayos medulares aparecen nítidamente constituidos por hileras de 1-3 células de anchura. El xilema, visto en corte longitudinal, muestra vasos punteados y rayos medulares provistos de 1-3 células de ancho, por 9-11 células de alto (de Oliveira *et al.*, 1998).

El leño de *P. excelsa* es muy parecido al de *P. crenata*. En caso de *P. excelsa*, el diámetro del leño es menor y su corteza más fina, midiendo alrededor de 1-2 mm de ancho. La corteza se destaca fácilmente del leño en que es bastante compacto y está provisto de estrías radiales más finas que las encontradas en *P. crenata* (de Oliveira *et al.*, 1998).

Historia

Especie muy utilizada por las diferentes etnias de Sudamérica, siendo empleada la madera de su corteza como tónico y febrífugo. En 1930 un grupo de investigadores liderados por el Dr. Clark logran aislar la *quasina* de varias especies de la familia, aunque recién en la década del '60 se logra la elucidación estructural del compuesto mediante la técnica in-

novadora (para esa época) de la resonancia magnética nuclear (Guo *et al.*, 2005).

Usos etnomedicinales

Bertoni (1927) señaló propiedades insecticidas, tónicas y antisifilíticas. En Paraguay tiene indicación de uso como amargo, carminativo, antidiabético, digestivo y piojicida (Burgstaller Chiriani, 1994). Desde hace tiempo que la corteza y el leño de *P. crenata* son utilizadas en medicina tradicional del noreste de la Argentina en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, como agente vermífugo, piojicida y también como insecticida. En Brasil la emplean como febrífugo, para combatir enfermedades hepáticas, gastritis y úlceras gástricas, como hipoglucemante, antihipertensivo y para contrarrestar la intoxicación por veneno de cobra (Nunes *et al.*, 2002).

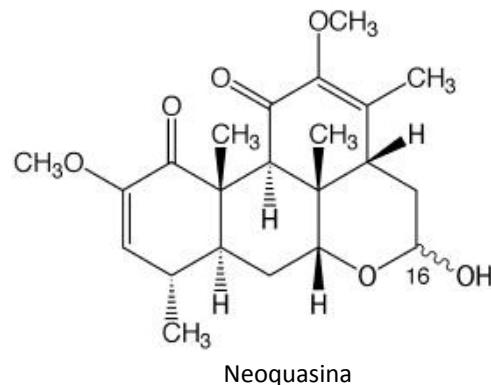
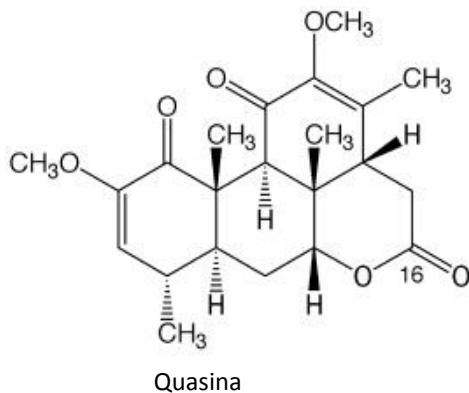
Otros usos

Los extractos de la corteza se emplean como sustancia amarga para la elaboración de bebidas tónicas, aperitivos, cerveza (en reemplazo del *lúpulo*), vinos, champagne, postres, gelatinas y otros alimentos. Las propiedades insecticidas de la corteza de todas las *quasias* son aprovechadas para fabricar papel matamoscas y cajas antipolillas (Cáceres, 1996). En Paraguay preparan un vino a partir de la tintura (100 cc.) junto a 900 cc de vino generoso (Burgstaller Chiriani, 1994).

Constitución química

Se describió la presencia de una serie de principios amargos conocidos como *quasinoides*. También se aislaron los alcaloides *crenatina*, *crenatidina*, *sigmina*, *canthin-6-ona* y *1-carbometoxi-carbolina* (este último encontrado también de la especie *Pleiocarpa mutica* (Manske y Holmes, 1975; McPhillamy, 1964; Sánchez y Comín, 1969). Con respecto a los *quasinoides*, vale la pena mencionar que se identificaron cerca de 17 de estos compuestos, entre los cuales destacan la *dihidro-norneoquasina*, *16-beta-O-metiltileoquasina*, *16-beta-O-etileoquasina*, *paraína*, *alfa-neoquasina*, *beta-neoquasina*, *picrasmina*, *neoquasina* y *quasina* (esta última una delta-lactona presente también en *Q. amara*) (Krebs *et al.*, 2002; Novello *et al.*, 2003; Schiling, 1998).

Los *quasinoides* son triterpenos altamente oxigenados, que cuentan con un esqueleto de entre 18 y 25 carbonos (la mayoría posee 20 carbonos). Actualmente, a partir del *bruceósido A* (fácilmente obtenible de *Brucea javanica*) se puede iniciar una vía semisintética para la obtención de varios *quasinoides* (Guo *et al.*, 2005). Otros compuestos hallados incluyen el *coniferil aldehído*, *coniferina*, *cantin-6-ona*,



4-5-dimetoxicantin-6-ona, (+) neo-olivilo (Krebs et al., 2001) y 2,6-dimetoxibenzoquinona (Polonsky y Lederer, 1959).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

En líneas generales, los *quasinoides* han demostrado un perfil de actividades farmacológicas muy interesante, ya que varios de ellos dieron muestras de su utilidad como agentes antitumorales, anti-inflamatorios, antiparasitarios e insecticidas. En el caso de *P. excelsa*, tanto los extractos como los principios activos (*quasinoides* y otros) demostraron las siguientes actividades biológicas:

Actividad hipoglucemiente: El alcaloide *sigmina* demostró un efecto hipoglucemante en perros, a las 3-4 horas de su aplicación intravenosa (Pereira, 1938). Un estudio posterior efectuado con *quasinoïdes* del leño demostró actividad hipoglucemante en ratas a partir de los compuestos *neoquasina* y 1-O-beta-glicósido del alcohol *conifenílico* (Ikegami, 1999).

Ikegame y Pereira (2002) llevaron a cabo un estudio pormenorizado de la actividad hipoglucemiana de extractos acuosos del leño de *P. crenata*. Las concentraciones obtenidas de los extractos fueron del 5%, 10% y 20%, los cuales se administraron por vía oral. Los animales (cobayos) fueron divididos en cuatro grupos (uno de ellos el grupo control, el cual solo bebió agua y recibió agua destilada como medicación). Se trabajó con animales normoglucémicos, con animales diabéticos por administración de *estreptozotocina* (65 mg/kg, i.v.), y con animales diabéticos por sobrecarga de glucosa. Las mediciones de glucosa y glucosuria fueron determinadas a las 3, 6, 9 y 24 horas del suministro de los extractos. Finalizado el estudio se llegó a las siguientes conclusiones: el extracto acuoso al 10% produjo efecto hipoglucemiante en los cobayos. En ratas anestesiadas, la infusión (administrada junto a una solu-

ción de *glucosa*), inhibió la absorción intestinal del azúcar en un segmento determinado. En cobayos diabéticos por estreptozotocina, el extracto acuoso también demostró efectos hipoglucemiantes. Tanto en los animales estreptozotonizados como en los animales con diabetes por sobrecarga de glucosa, se observó una reducción en la reabsorción de glucosa a nivel renal. Por otra parte, la infusión de *qua-sia* incrementó la excreción urinaria de *glucosa*, lo cual se debería a una inhibición en la reabsorción tubular (a nivel nefrón). Por último, el *propanolol* no influyó en el efecto hipoglucemiente, tanto en cobayos normales como en cobayos diabéticos por sobrecarga glucosídica, no registrándose intervención del páncreas sobre la liberación de *insulina*.

Por su parte, el extracto hidroalcohólico elaborado a partir del tallo (sin corteza) de *Picrasma crenata* ha demostrado evitar la hiperglucemia inducida por alfa-amilosa en ratones. Su administración intragástrica durante 14 días en dosis de 100 mg/kg logró efectos hipoglucemiantes significativos ($p < 0.05$). (Novello et al., 2008).

Actividad antimicrobiana: Del tallo secundario del árbol se aislaron *quasinoides* y *alcaloides β-carbonílicos* con cierta actividad antifúngica. Varios *quasinoides* aislados de especies pertenecientes a otras especies de la familia Simarubáceas también presentaron actividad débil frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Rahman *et al.*, 1997). La *cuasina* presenta propiedades antiamebianas más potentes y menos tóxicas que la *emetina* (Ansani y Ahmad, 1991).

Actividad insecticida: La decocción de la planta solía aplicarse externamente sobre la piel de los caballos para protegerles de picaduras de insectos (Arnaud, 1934). Los quasinoides *quasina*, *neoquasina* y *picrasmina* se utilizan actualmente como insecticidas naturales. En el caso de la *quasina*, en concentración de 0,05%, no se observó fitotoxicidad (Polonsky *et al.*, 1998). También se observó una

acción insecticida de estos compuestos sobre varias especies de Homoptera, Lepidoptera y Coleóptera, lo cual resulta sumamente útil en el control de plagas de granos almacenados.

El objetivo en este tipo de estudios es determinar la eficacia del insecticida biológico a través de diferentes extractos obtenidos con solventes orgánicos de polaridad creciente, llevados a sequedad, y posteriormente solubilizados en agua destilada. Para ello se utilizan diferentes metodologías de laboratorio (método del film, topicalización, ingestión y observación de la descendencia). Se calcula la Concentración Letal 50 (CL50) y sus intervalos de confianza por el método de Probit y el tiempo efectivo medio. Por el método del film se observa la eficacia de los metabolistas extraídos con el solvente no polar, acetona, sobre diversas especies de plagas de granos almacenados. Entre los solventes polares, el etanol demostró la mayor efectividad, no alcanzando el nivel de la acetona. Una vez aislado el o los metabolitos secundarios más activos se procede al Análisis de Bioequivalencia del % de eficacia del tratamiento con el insecticida biológico y un insecticida convencional según el Método de Hipótesis de Intervalo como test de comparación (Rodríguez *et al.*, 2004).

Entre los trabajos realizados se constató que tanto la infusión como el cocimiento del leño de *P. crenata* demostraron efecto insecticida sobre individuos adultos de *Sitophilus oryzae*. La eficacia fue observada a las 6 horas. Por otra parte, los extractos de acetato de etilo y acetona (elaborados a partir del leño) también demostraron un 100% de efectividad sobre el mismo insecto, a las 6 horas de ser inoculados en cajas de Petri (Rodríguez *et al.*, 2004a;b). Por otra parte, la *cuasina* inhibió el crecimiento de larvas de *Culex quinquefasciatus* (Evans y Raj, 1991). El mecanismo de acción estaría dado por una inhibición en la actividad de la enzima *tirosinasa*, la cual está involucrada en la esclerotización de la cutícula del insecto (Evans y Kaley, 1992).

Acción antiulcerogénica: En los EE.UU. investigadores japoneses patentaron un método de extracción de *cuasinoides* para su utilización como agentes antiulcerogénicos (Tada *et al.*, 1988). La actividad antiulcerogénica con extractos de la corteza de *Q. amara* fueron demostrados en un estudio realizado en ratas por Toma *et al.* (2003), en el cual se observó reducción de las úlceras gástricas inducidas por *indometacina/betanechol*. De igual modo se observó en úlceras gástricas inducidas por etanol e indometacina, que el extracto hidroalcohólico de tallo (sin corteza) de *Picrasma crenata* administrado por vía intragástrica, reduce el números de lesio-

nes de modo significativo (Novello *et al.*, 2008). Los mecanismos de acción estarían relacionados con la presencia de factores de citoprotección en mucosa (vía prostaglandinas), aunque también cabe la posibilidad de que la acción antisecretora participe en dicha acción.

Otras acciones de interés: Los alcaloides β-carbonílicos presentan propiedades inotrópicas positivas en corazón aislado de ratas (Wagner *et al.*, 1979). La *cuasina* se ha empleado en tratamiento de deshabituación alcohólica, de manera similar al *disulfirán* (Duke, 1992). Esta misma sustancia demostró propiedades citotóxicas en cultivos de queratinocitos de cobayo (Harris y Phillipson, 1982). Se estima que la *cuasina* sería el principal agente antifertilidad de algunos extractos de *quasia*, ya que inhibe la esteroidogénesis *in vitro* de las células de Leydig de ratas macho (Njar *et al.*, 1995; Raji y Bolarinwa, 1997).

Toxicología - Efectos adversos

La información de uso tradicional así como los estudios realizados en cuanto a toxicidad indican que el empleo de esta especie no presentaría efectos adversos. El extracto hidroalcohólico de tallo (sin corteza) de *Picrasma crenata* ha demostrado muy baja toxicidad en ratones. Incluso dosis de 5 g/kg (unas 7 veces la dosis normal empleada en humanos) no produjo muertes en los animales. Comparada a *Quassia amara*, la toxicidad de extractos de *P. crenata* ha sido señalada como menor (Novello *et al.*, 2008). El compuesto 2,6-dimetoxibenzoquinona puede ocasionar dermatitis de contacto, cuando se aplican extractos por vía externa (Polonsky y Lederer, 1959). No se han observado intoxicaciones en animales que consumieron diferentes partes de la planta. Al ser sumamente amarga la corteza, los animales suelen despreciarla (Ragonese y Milano, 1984).

Contraindicaciones

No deben suministrarse extractos de *P. crenata* por vía oral durante el embarazo y lactancia (Alonso, 2004). Respecto a esto último, el sabor amargo de estos extractos puede pasar a leche materna y generar rechazo de la lactancia en los bebés que amamantan.

Status legal

P. crenata no se encuentra registrada en farmacopeas. Tanto *Q. amara* como *P. excelsa* (*cuasia de Jamaica*) sí se encuentran en Farmacopeas: Egipto, Francia, Japón, Británica (BHP 1983, 1990), Martindale (30th Ed.), etc. La FDA ha catalogado a la *cuasia* (tomando como ejemplo a *Q. amara*) en el listado de drogas seguras (GRAS 172.510). La cantidad

máxima permitida en bebidas no alcohólicas es de 75 ppm. El *Council of Europe* la clasifica (*a Q. amara*) dentro de la categoría N2, como recurso natural saborizante de alimentos, admitiendo un máximo de cuasina de 5 mg/k, en tanto en bebidas alcohólicas se admite hasta 50 mg/k y 10 mg/k en pastillas y caramelos (Newall *et al.*, 1996).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Se han adoptado formas galénicas y dosis sugeridas para *Q. amara*, dada la similitud entre ambas especies,

y al hecho de no encontrarse referencias de empleo galénico para *P. crenata*.

Infusión o maceración: 2-7 g/día, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: La dosis es de 1-2 g.

Tintura: Relación 1.5 en 50-70% de alcohol. Dosis 1-2 ml.

Enema: Infusión en agua fría, relación 1:20, administrándose 150 ml a través del recto durante tres mañanas consecutivas junto con 16 g de sulfato de magnesio por vía oral.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Ansari M, Ahmad S. Screening of some medicinal plants for antiamoebic action. *Fitoterapia*. 1991; 62: 171-175.
- Arnaud F. Terapéutica farmacológica y materia médica. Buenos Aires: Sopena, 1934.
- Basualdo I, Soria N, Ortiz M, Degen R. Plantas medicinales comercializadas en los mercados de Asunción y Gran Asunción. Parte 1. Rojasiana. 2004; 6 (1): 94.
- Bertoni M. La civilización guaraní. Parte III. Puerto Bertoni (Paraguay): Editorial Indoamericana, Asunción, Buenos Aires, 1927; 297.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 reimp. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Ciudad de Guatemala (Guatemala): Ed. Universitaria San Carlos, 1996.
- De Oliveira F, Akisue GE, Akisue M. Farmacognosia. São Paulo (Brasil): Athneu, 1998; 322-323.
- Duke J. Handbook of Phytochemical Constituents of Grass Herbs and Other Economic Plants. Boca Raton (FL): CRC Press, 1992.
- Evans D, Kaleyra R. Effect of quassin on the metabolism of catecholamines in different life cycle stages of *Culex quinquefasciatus*. *Indian J Med Res*. 1992; 93: 324-327.
- Evans D, Raj R. Larvical efficacy of quassin against *Culex quinquefasciatus*. *Indian J Med Res*. 1991; 93: 324-327.
- Guo Z, Vangapandu S, Sindener R, Walker L, Sindener R. Biologically active quassinooids and their chemistry. Potential leads for drug design. *Curr Med Chem*. 2005; 12: 173-190.
- Harris A, Phillipson J. Cytotoxic and amoebicidal compounds from *Picrasma excelsa*. *J Pharm Pharmacol*. 1982; 34: 43.
- Ikegame A. Contribuição ao estudo do efeito hipoglucemiante de quassia-do-Brasil (*Picrasma crenata*). Tese para obtenção do grau de mestre en ciencias. 1999.
- Ikegame A, Alvarez Pereira N. Atividade hipoglucemiante do cerene de quassia-do-Brasil (*Picrasma crenata* Vell. Engl.). *Rev Bras Farm*. 2003; 84: 51-53.
- Krebs H, Schilling P, Wartchow R, Bolte M. Quassinooids and other constituents from *P. crenata*. *Z. Naturforsch*. 2001; 5b: 315-318.
- McPhillamy H. Personal communication cited by W Taylor. En: Manske R (ed.). The Alkaloids. New York: Academic Press, 1964; (VII): 252.
- Manske R, Holmes J. The Alkaloids. Chemistry and Physiology. 1975; (8): 250.
- Martínez J, Yesid Bernal H, Cáceres A. Fundamentosa de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello. CYTED, 2000.
- Newall C, Anderson L, Phillipson J. Herbal Medicines. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- Njar V, Alao T, Okogun J. Antifertility activity of *Quassia amara* L. *Planta Med* 1995; 61: 180-182.
- Novello C, Ferreira A, Márques L, Cortez D. Quassinooids from *Picrasma crenata*. *Nat Prod Res*. 2003; 17: 145-148.
- Novello C, Barbosa Bazotte R, Bersani Amado C, Marques L, Cortez D. Toxicological and Pharmacological Studies of *Picrasma crenata* (Vell.) Engler (Simaroubaceae) in Mice and Rats. *Lat Am J Pharm*. 2008; 27 (3): 345-8.
- Nunes R, Kamei M, Caliani A, Rocha J, Cardoso M. Caracterización físico-química de la cáscara y hojas de *P. crenata*. XI Encontro Anual de Iniciação Científica. Maringá (PR), Brasil. 1-4 oct 2002.

- Pereira J. Farmacología de *Picrasma crenata* (Vell.) Engl. Anais Faculd Med S Paulo 1938; 14: 268-296.
- Polonsky J, Lederer E. Note sur l'isolement de la dimethoxy-2,6-benzoquinone des écorces et du bois de quelques Simarubacees et Meliacees. Bull Soc Chim France 1959; 1157-1158.
- Polonsky J, Bhatnagar S, Griffiths D, Pickett J, Wood C. Artículo. J Chem Ecol. 1989; 15: 993.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Vegetales y substancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: ACME, 1984; 188.
- Rahman S, Fukamiya N, Okano M, Tagahara K, Lee K. Anti-tuberculosis activity of quassinooids. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1997; 45: 1527-1529.
- Raji Y, Bolarinwa A. Antifertility activity of *Quassia amara* in male rats-in-vivo study. Life Sci. 1997; 61: 1067-1074.
- Rodríguez S, Giménes R, Lista J, Michetti J, Wagner M. Respuesta de *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae) a la aplicación de soluciones acuosas de *Picrasma crenata* Vell. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-82.
- Rodríguez S, Giménes R, Lista J, Michetti J, Wagner M. Evaluación del efecto insecticida de *Picrasma crenata* Vell. (Simaroubaceae) sobre adultos de *Sitophilus oryzae* (Coleoptera: Curculionidae): extractos de acetona y acetato de etilo. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-82.
- Sánchez E, Comín J. Studies on argentine plants. XXIII. Quaternary bases from *Colletia spinossima* Gmel. Tetrahedron. 1967; 23: 1139-1143.
- Schiling P. Chemische untersuchungen na den brasiliannen medizinalpflangen *Picrasma crenata* und *Solanum lycocarpum*. Tese de Doutorado. Univ. Hannover, Alemania, 1998.
- Tada L *et al.* United States Patent. N° 4.731.459. Mar 15 1988.
- Toma W, Gracioso J, de Andrade J, Hiruma Lima C, *et al.* Antiulcerogenic activity of four extracts obtained from the bark wood of *Quassia amara* L. Biol Pharm Bull. 2002; 25: 1151-1155.
- Wagner H *et al.* New constituents of *Picrasma excelsa*. I. Planta Med. 1979; 36: 113-118.

Palo amarillo

Nombre Científico: *Terminalia australis* Cambess.

Familia: Combretaceae.

Nombres populares:

Español: *palo amarillo, amarillo del río.*

Portugués: *amareiro, sarandí amareiro.*



Resumen

El palo amarillo (*Terminalia australis* - Combretáceas) es un árbol de vistosas flores amarillas que suele habitar la región noreste del país hasta el delta rioplatense. Del único estudio científico que se ha podido verificar hasta el presente, se desprende la posibilidad de empleo de algunos extractos como antifúngicos, siendo los resultados obtenidos comparables e incluso superiores a algunas sustancias sintéticas convencionales. La riqueza en taninos de su corteza indica que la misma podría utilizarse como antidiarréico, hecho este avalado por la medicina popular.

Summary

Terminalia australis (Combretaceae) is a yellow flower tree known by the local name of palo amarillo, that can be found in the Northeastern region of Argentina, down to the Plate River shores. Only one pharmacological study has been performed for this species showing antimycotic activity in the extracts, which resulted equal or superior to that observed for synthetic compounds used as standards. The high content of tannins in the bark could also justify its popular claim in the treatment of diarrhea.

Descripción botánica

Árbol o arbusto caducifolio, de 4-15 metros de alto, provisto de ramas pubérulas (ejemplares jóvenes) o glabrescentes (ejemplares adultos); troncos a veces tendidos; hojas simples, alternas o pseudoverticiladas; angostamente elípticas u oblanceoladas, de 7-8 cm de longitud por 1,5-2,5 cm de ancho, ápice agudo, con 4-7 pares de nervaduras laterales bien presentes en el envés, cortamente pecioladas. Capítulos 3-7-floros, en el ápice de un raquis seríceo. Flores amarillas, sé-siles, pentámeras; receptáculo soldado al ovario, con la parte superior en forma de cúpula, de 2-2,5 mm de largo, sépalos triangular-aovados, apétalas. Disco piloso, estambres en número de 10, exertos. Fruto leñoso, bialado (cada ala no supera los 4 mm de ancho), ovoidal, de unos 2 cm. de diámetro. La floración ocurre en primavera, en tanto la fructificación ocurre en verano y otoño (Cabrera, 1965; Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

La especie se distribuye en Paraguay, sur de Brasil,

Uruguay y Argentina (noroeste y delta rioplatense). Crece en la selva marginal y en el bosque higrófilo (Cabrera, 1965; Lahitte et al., 1998).

Parte utilizada

Principalmente la corteza.

Adulterantes

No se han reportado. Es importante tener en cuenta que con el nombre de *palo amarillo* también se conoce a la especie *Aloysia gratissima* (Gill. et Hook.) Troncoso (Verbenaceae). Asimismo, *Terminalia triflora* (Grsi.) Lillo ("amarillo", "amarillo del río") es otra especie con la cual se suele confundir (Ragonese y Milano, 1984).

Historia

El nombre genérico *Terminalia* deriva del latín *terminus* = final, cúspide, en alusión a la forma que adoptan las hojas agrupadas en el ápice. En tanto *australis* se refiere a la región geográfica donde habita (Lahitte et al., 1998). Hieronymus en 1882

señaló las propiedades astringentes de su corteza (Hieronymus, 1882).

Usos etnomedicinales

Usado tradicionalmente como astringente debido a los taninos de su corteza. Se menciona para las hojas propiedades digestivas, carminativas y descongestivas hepáticas (Lifchitz, 1974).

Otros usos

Especie empleada como ornamental y forestal. Se utiliza la madera para obtener carbón (Lahitte *et al.*, 1998). Con sus ramas flexibles se hacen canastos para vivero de peces.

Composición química

Planta poco estudiada desde el punto de vista fitoquímico. De la corteza se aislaron *taninos*.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Tanto el extracto metanólico (403,2 mg/ml) como el acuoso (15,7 mg/ml), obtenidos a partir de la parte aérea de *T. australis*, demostraron propiedades antifúngicas *in vitro* frente a *Candida albicans*, *C. kruzei* y *Aspergillus fumigatus*. El área de inhibición del extracto metanólico frente a los tres hongos fue de 28 mm, 24 mm y 10 mm, con una CIM de 180, 250 y 0,3 µg/ml, respectivamente. En tanto, el área de inhibición del extracto acuoso frente a los tres hongos fue de 26 mm, 22 mm y 21 mm, con una CIM de 250, 300 y 0,8 µg/ml, respectivamente. Frente a *Aspergillus flavus*, sólo se observó halo inhibitorio (12 mm) con el extracto metanólico, siendo la CIM de 1,8 µg/ml. Por su parte el extracto diclorometánico (79,2 mg/ml) no demos-

tró actividad antifúngica en ninguno de los tres casos. Ninguno de los extractos evidenció actividad inhibitoria frente a *Aspergillus niger*. En conclusión, la actividad anticandidásica de los extractos metanólico y acuoso fue comparable al *fluconazol*, en tanto el extracto metanólico (frente a *A. flavus*) y el extracto acuoso (frente a *A. fumigatus*) demostraron una actividad superior a la observada para la *amfotericina B* (Carpano *et al.*, 2003). Es interesante destacar que de las hojas de *T. triflora*, una especie emparentada, se aislaron compuestos fenólicos (Martino *et al.*, 1975) y los elagitaninos: *punicalina* e 2-O-galoipunicalina, con comprobada actividad inhibitoria *in vitro* sobre la enzima transcriptasa reversa del HIV-1. Al respecto, la *punicalina* mostró una $IC_{50} = 0.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ (0.14 µM) en tanto para la 2-O-galoipunicalina la IC_{50} fue = 0.10 µg/ml (0.11 microM) (Martino *et al.*, 2004). Un estudio previo demostró que el extracto acuoso de hojas de esta especie también produce un efecto inhibitorio sobre sistemas enzimáticos de propagación del HIV, más específicamente sobre las enzimas polimerasa y ribonucleasa, con $IC_{50} = 1.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ y $1.8 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. En dicha acción jugarían un papel importante los *taninos* (Martino *et al.*, 2002).

Toxicología - Efectos adversos

Se han reportado algunos casos de dermatitis de contacto (Hanslian, 1966).

Contraindicaciones

No se obtuvieron datos.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: 20 g/l de hojas y palos. Se toman 2-3 tazas al día (Lifchitz, 1974).

Referencias

- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Oxalidáceas a Umbelíferas. Tomo IV. Buenos Aires: INTA, 1965.
- Carpano S, Spegazzini E, Rossi J, Castro M, Debenedetti S. Antifungal activity of *Terminalia australis*. Fitoterapia. 2003; 74: 294-297.
- Hanslian L, Kadlec K. Drevoz hlediska hygienického (VII). Biologicky silné agresívni dreviny. Drevo 1966; 21: 157-160.
- Hieronymus J. Plantae Diaphoricae Flora Argentinae. Buenos Aires: Casa Peuser, 1882.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, *et al.* Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía práctica de Botánica medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Edit. Kier, 1974.
- Martino V, Graziano M, Hnatyszyn O, Coussio J. Phenolic compounds of *Terminalia triflora*. Planta Med. 1975; 27: 226-230.
- Martino V, López P, Martínez Irujo J, Sanroman M, *et al.* Inhibitory effect against polymerase and ribonuclease activities of HIV-reverse transcriptase of the aqueous leaf extract of *Terminalia triflora*. Phytotherapy Res. 2002; 16: 778-780.
- Martino V, Morales J, Martinez-Irujo J, Font M, *et al.* Two ellagitannins from the leaves of *Terminalia triflora* with inhibitory activity on HIV-1 reverse transcriptase. Phytotherapy Res. 2004; 18: 667-669.
- Ragonese A, Milano V. Encyclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. 2 ed. Tomo II. Vegetales y substancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: ACME, 1984.

Palo azul

Nombre Científico: *Cyclolepis genistoides* D. Don.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *palo azul, matorro negro, leño azul, tusillo.*



Resumen

El palo azul (*Cyclolepis genistoides* – Asteraceae) es una planta arbustiva típica de la región fitogeográfica Chaqueña y Patagónica, y empleada tradicionalmente como diurética. La presencia de ácido oleanólico en sus partes aéreas justificaría esta actividad. También se aisló ácido betulínico de las partes aéreas, un producto natural de probada actividad antitumoral en melanomas de piel humana, lo cual justifica la realización de investigaciones futuras en el campo de la oncología experimental. La lactona deacilcinaropicrina y el ácido oleanólico aislados del extracto etilacético le confieren actividad antiinflamatoria.

Summary

Cyclolepis genistoides (Asteraceae) is a native shrub mostly found as part of the dry vegetation in the Chaco and Patagonia regions. Popularly known by the name of palo azul, the aerial parts are used as a diuretic, which could be justified by the presence of oleanolic acid. Betulinic acid, a natural product of proven cytotoxic activity in melanoma, is also present in this species. This fact makes *C. genistoides* a species of interest to the field of experimental oncology. The lactone deacylcynaropicrin together with oleanolic acid isolated from ethyl acetate extract, have shown anti-inflammatory activity.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto subáfilo, de 1-2,50 metros de altura, densamente ramoso, provisto de ramas rígidas casi perpendiculares a los tallos, cortamente tomentosa y presentando costillas muy marcadas; hojas densas, caducas, oblongo-lanceoladas, enteras, pilosas en ambas caras, de 6-20 mm de longitud por 2,5-6 mm de ancho. Inflorescencias conformando capítulos de 10-15 flores de color amarillento, habiéndose flores hermafroditas y flores femeninas. La apertura de los capítulos florales se observa desde mediados de la primavera (Andersen *et al.*, 1997).

1.000 y 2.000 metros s.n.m. En la provincia de La Pampa conforma arbustales que se extienden en la periferia de las áreas salinas, formando un anillo o faja de vegetación halófila o semihalófila (Sosa *et al.*, 2004; Toursarkissian, 1980).

Parte utilizada

Partes aéreas.

Historia

Los indios Ranqueles de La Pampa le denominaron *kalvu-mamül* y lo consideraban diurético (Roig, 2001). Su denominación popular obedece a que cuando se sumergen los tallos de la planta en agua, de inmediato toman una característica coloración azul.

Usos etnomedicinales

En la provincia de San Luis tiene indicación de uso en afecciones renales y como antirreumático (Andersen

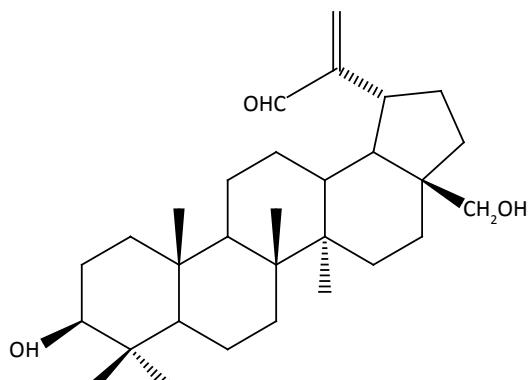
Distribución geográfica - Ecología

La planta crece en Paraguay y norte y centro de Argentina, extendiéndose en forma raleada hacia el sur del país, comprendiendo el área conocida como provincias fitogeográficas Chaqueña y Patagónica. Prefiere suelos salinos o alcalinos y crece entre los

et al., 1997), mientras que en la provincia de Tucumán la indicación mayoritaria es como diurético (Heluani *et al.*, 1997). En Salta se hace referencia al empleo de la corteza en decocción para tratar problemas del “pulso” (Pochettino y Martínez, 1998). La etnia Pilagá de la provincia de Formosa emplea la parte aérea como remedio para tratar dolores de cintura y riñones. Para ello preparan una decocción que debe colarse una vez fría, y beberse varias veces al día. Con las mismas indicaciones suelen emplearla en forma de baños. Asimismo, refieren que la decocción es útil como antitusivo. En ocasiones, la beben junto al mate (Filipov, 1997). En el Chaco Boreal (Paraguay), los pobladores rurales preparan una infusión caliente con la planta machacada para aliviar dolores reumáticos y renales, especialmente cuando fueron producto de traumatismos directos (Mereles y Degen, 1997).

Composición química

Partes aéreas: Del extracto clorofórmico se aislaron 3-*B*-28-dihidroxilup-20(29)-en-30-al, ácido 12*a*.13*a*-epoxioleanólico, las lactonas sesquiterpénicas (con esqueleto guaianólido) 11,13 *B*-dihidrodes-acilcincinarpicrina, desacilcincinarpicrina, isolipidiol y el heliangólido dihidroeleganina. Otros compuestos aislados fueron lupeol, 30-hidroxilupeol, *B*-amirina, dihidro-*B*-amirina, taraxasterol, betulina, ácido betulínico, metilbetulinato, ácido oleanónico, ácido oleanólico y ácido ursólico (Heluani *et al.*, 1997). Por acetilación de una fracción del extracto clorofórmico y posterior procesamiento se llegó al aislamiento de nuevos acetatos, además de los compuestos conocidos 8-*a*-acetoxizaluzanina-D, kandanavolido y 8-*a*-acetoxizaluzanina (Heluani *et al.*, 1997).



3*B*-28-dihidroxilup-20(29)-en-al

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La especie ha sido poco estudiada hasta el momento. El reconocido efecto diurético atribuido por la

medicina popular estaría vinculado a la presencia de *ácido oleánico*, de acuerdo a lo observado en estudios en ratas efectuados con la especie *Fabiana imbricata* Ruiz et Pavón, popularmente conocida como *palo pichi* (Álvarez *et al.*, 2002).

En la Facultad de Química de la Universidad Nacional de San Luis se realizó un estudio en animales a partir del extracto etilacético de la planta y de dos principios activos presentes en la misma, observándose una significativa actividad antiinflamatoria para *ácido oleanólico* y para la lactona *deacilcincinarpicrina*, en dosis de 100 y 75 mg/kg (Sosa *et al.*, 2004; 2011). La presencia de *ácido betulínico* en las partes aéreas resulta de interés, ya que algunos estudios preliminares dieron cuenta de un importante efecto inhibitorio de este compuesto sobre cultivos de melanoma humano, como así también de un efecto inhibitorio *in vivo* en melanomas trasplantados en ratas. En ambos casos el mecanismo de acción estaría vinculado con la apoptosis o muerte celular programada, no observándose efectos tóxicos (Phisa *et al.*, 1995). Por otra parte, el *ácido betulínico* demostró actividad antiinflamatoria (87%) en el ensayo de edema auricular en ratones, y actividad preventiva sobre agentes promotores tumorales como el DMBA (Yasukawa *et al.*, 1991). En cosmética capilar se emplea (obtenido de *Betula pendula* Roth.) junto al *ácido pantoténico* en el tratamiento de alopecias androgénicas (Brdaric, 2000). Un trabajo experimental reciente demostró que extractos de palo azul promueven la diferenciación de adipocitos y regulan el perfil de adiponiquinas en adipocitos 3T3-L1 mediante modulación del receptor activado para el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ. Al respecto, el extracto produce una disminución en la expresión de leptina y resistina, de manera concentración dependiente. También produce incremento en la expresión de adiponectina, una adiponiquina sensibilizadora de insulina. En síntesis, estos hallazgos indicarían una actividad benéfica del palo azul en cuadros de síndrome metabólico al reducir factores involucrados en la resistencia a la insulina (Sato *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

No se han documentado hasta el momento.

Contraindicaciones

No conocidas hasta la fecha. En virtud de no existir estudios sobre la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, no se aconseja la toma de extractos de *palo azul* en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Decocción: 25 g/l (ramas tiernas). Hervir 5 minutos. Tomar 2-3 tazas al día.

Referencias

- Álvarez M, María A, Saad J. Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. *Phytotherapy Res.* 2002; 16: 71-73.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la Provincia de San Luis. *Anales de Saipa*. 1997; 15: 217-227.
- Brdaric I. Germany, Ger Offen DE 19. 824.454 (1997). En: La Ricerca del Principio Antiossidante. *Fitocosmesi. Erboristeria Domani* 2000; 238: 58-67.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiana*. 1997; 10: 35-74.
- Heluani C, Boggiaito M, Día J, Gédriz T, et al. Lactonas sesquiterpénicas y triterpenos de *Cyclolepis genistoides* Don. (Compositae). II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bienestar de la Humanidad. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-193.
- Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal (Paraguay). *Parodiana*. 1997; 10: 75-89.
- Phisa E et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature Med.* 1995; 1: 1046-1051.
- Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina. Estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos, Salta. En: *Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998)*. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Roig F. Flora Medicinal Mendocina. Mendoza (Argentina): Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC, 2001.
- Sato H, Ishikawa M, Funaki A, Kimura Y, Yoshida H, Fukata H, Hasegawa H, Ueno K. *Cyclolepis genistoides* D. Don (palo azul) promotes differentiation of adipocytes and regulates adipokine expression. *Nutr Res*. 2013; 33(11):922-31.
- Sosa A, Fusco M, Petenatti M, Juárez A, Petenatti E. Control de calidad de medicamentos herbarios en el centro-oeste argentino. VIII. *Cyclolepis genistoides* D. Don. (Asteraceae), “palo azul”. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, 2-6 ago 2004. Abstract P-28.
- Sosa A, Fusco M, Rossomando P, Juárez A, et al. Anti-inflammatory properties from isolated compounds of *Cyclolepis genistoides*. *Pharm Biol.* 2011; 49: 675-8.
- Toursarkissian M. Plantas Medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Yasukawa K. Sterol and triterpene derivatives from plants inhibit the effect of a tumor promotor, and sitosterol and betulinic acid inhibit tumor formation in mouse skin two-stage carcinogenesis. *Oncology*. 1991; 48: 72-76.

Palo pichi

Nombre Científico: *Fabiana imbricata* Ruiz et Pavón.

Familia: Solanaceae.

Nombres populares:

Español: *palo pichi, pichi, pichiromero, romero pichi, peta, monte derecho, monte negro.*

Portugués: *fabiana.*

Inglés: *fabiana, pichi.*

Francés: *fabiana.*



Resumen

El *palo pichi* (*Fabiana imbricata* – Solanaceae) es un vegetal típico de la región andina, originario de Chile y abarcando la Patagonia argento-chilena hasta el Perú. El *palo pichi* es utilizado con varios fines medicinales, entre los cuales destaca el tratamiento de afecciones urinarias. Los estudios farmacológicos en esta especie se concentran principalmente en los efectos sobre el sistema urogenital, aunque también se realizaron investigaciones en otras áreas, incluyendo actividad antimicrobiana, citotoxicidad y actividad insecticida.

Summary

Fabiana (*Fabiana imbricata* – Solanaceae) is a shrub native to the Andean regions of Patagonia in Chile and Argentina, although sometimes it can also be found in the highlands of Peru. Several medicinal uses have been attributed to this species, although the most important is its use in the treatment of urinary ailments. Pharmacological studies have focused precisely in this area, although some investigations have also shown antimicrobial, cytotoxic and insecticidal activities.

Descripción botánica

Arbusto ramoso y muy resinoso, similar a un pequeño ciprés, caracterizado por presentar una altura de 1-3 metros; ramas verticales cubiertas en su totalidad de pequeñas hojas imbricadas, sésiles, similares a escamas, de 1-1,5 mm de longitud; flores solitarias ubicadas en el extremo de las ramillas laterales, tubulosas, de color azulado o blanquecino, de 1-1,5 cm de largo; fruto capsular de forma ovoidal de 5-6 cm de largo (Gupta, 1995; Hoffmann *et al.*, 1992).

crece durante la reconstrucción vegetal de incendios forestales. Si bien no se ha desarrollado el cultivo de esta especie, en la actualidad se están llevando a cabo algunas experiencias para su domesticación en Chile y en California (EE.UU.) (Hoffmann *et al.*, 1992).

Parte utilizada

Las partes aéreas. Siendo la *rutina* y la *escopoletina* metabolitos bioactivos constantes en esta especie, pueden ser empleados como indicadores de calidad de la droga cruda. Los contenidos de estos dos compuestos presentan gran variabilidad según la estación y el estado fisiológico de la planta.

Historia

El *palo pichi* es una especie muy utilizada por los mapuches patagónicos, en especial para el abordaje de enfermedades de las vías urinarias. El nombre de *Fabiana* fue dado por Ruiz y Pavón en honor al arzobispo de Valencia Fabián y Fuero (1719-1801). La denominación *imbricata* hace referencia a la

Distribución geográfica - Ecología

El género *Fabiana* cuenta con unas 15 especies sudamericanas, de las cuales seis se encuentran en Chile. El *palo pichi* es un vegetal típico de la región andina, originario de Chile y abarcando la Patagonia argento-chilena hasta el Perú. Se encuentra en terrenos áridos, pedregosos, cerca de los ríos o en los bordes de los caminos. La manera más frecuente de encontrarle es formando matas bastante densas a lo largo de la zona de transición estepa-bosque. También

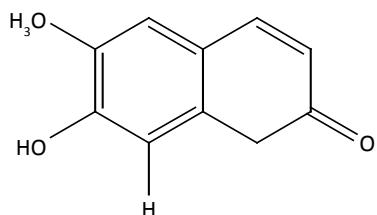
disposición de sus hojas (imbricadas) similar a la observada con las tejas de un techado. Ya en 1889 Hieronymus y Murillo hacían referencia a su empleo como diurético y antiséptico urinario. En 1899 de los puertos de Valparaíso y Talcahuano surgieron las primeras exportaciones de esta planta hacia Alemania, EE.UU y Argentina. Fue introducida por el Lab. Parke Davis en EE.UU hacia fines del siglo XIX y figuró en el National Formulary de 1905. En 1901 Guajardo señalaba su utilidad en afecciones respiratorias (Hoffmann *et al.*, 1992).

Usos etnomedicinales

Los mapuches usan las flores o la planta entera en infusión como diurético y antiséptico de las vías urinarias (fundamentalmente cistitis). La infusión del tallo es indicada para tratar cálculos en vías urinarias, prostatitis, gonorrea y absesos hepáticos. En Argentina le atribuyen, además de esos usos, propiedades antirreumáticas, colagogas, antiictéricas, antitérmicas y contra las enfermedades pulmonares (Hoffmann *et al.*, 1992; Montes y Wilkomirsky, 1978; Ratera y Ratera, 1980; Tell *et al.*, 1997; Toursarkissian, 1980).

Constitución química

Partes aéreas: Se menciona la presencia de aceite esencial compuesto por *fabionol* y *fabianreseno*. También los flavonoides *quercetina*, *kaempferol* y *rutina*, los alcaloides (0,1%) *fabianina* y *ácido crista-trópico*, y otros compuestos como: *colina*, *peroxidasa*, *acetovanillona*, *escopoletina* (cumarina), *ácido fabiaimbricatánico*, *alcanos*, *p-hidroxiacetofenona*, *N-hentriscontano*, *N-heptacosano*, *ácido heptacosanoico*, *ácidos grasos*, *ácido oleanólico* (2.26-3.47%), *p-hidroxiacetofenona*, derivados antraquinónicos (*eritroglucina*, *physion*), azúcares (*d-mannoheptulosa*, *d-glicero-mannocetulosa*, *d-arabinosa*, *d-mannitol*, *d-xilosa*, *d-galactosa*, *primaverosa*, *galactitol*, *mioinositol* y *perseitol*), y el sesquiterpeno *ácido 11-hidroxi-4-amorfen-15-óico* (Knapp, 1972; Brown, 1994; Razmilic, 1994; Reyes *et al.*, 2005; Schmeda-Hirschmann y Papastergiou, 1994; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2004; Quispe *et al.*, 2012).



escopoletina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron ensayos clínicos en esta especie. Los estudios farmacológicos en esta especie se concentran principalmente en los efectos sobre el sistema urogenital, aunque también se realizaron investigaciones en otras áreas.

Actividad sobre vías urinarias: Su uso más extendido está en relación a sus propiedades diuréticas y antisépticas urinarias. El extracto hidroalcohólico en dosis oral única de 250 mg/k demostró actividad diurética significativa en ratas ($p < 0.05$). Este efecto resultó de menor intensidad que el demostrado por 25 mg/k de *hidroclorotiazida* (Schmeda Hirschmann *et al.*, 1994). En la actividad diurética tendría capital ingerencia el *ácido oceánico*, de acuerdo con los estudios realizados en ratas (Álvarez *et al.*, 2002). Entre los primeros trabajos efectuados con esta especie surge uno publicado en la década del '20 en el cual se constató la actividad útero-relajante del extracto acuoso (Moreno, 1922).

Actividad antimicrobiana: El extracto hidroalcohólico de partes aéreas demostró una fuerte actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus* (Bhakuni *et al.*, 1974). También se observó actividad frente a dicho microorganismo en los *diterpenos* de *F. densa*, una variedad emparentada que habita el Altiplano chileno (Erazo *et al.*, 1999). El exudado resinoso de *F. imbricata* resultó activo *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Saccharomyces cerevisiae*. Los compuestos polifenólicos hallados en el exudado serían los responsables de dicha actividad (Freile *et al.*, 2004).

Otras acciones de interés: El extracto etanólico de hojas y tallos de *palo pichi* administrado a ratones por vía intraperitoneal, demostró efectos citotóxicos contra cultivos de células leucémicas P-388 (Bhakuni *et al.*, 1976). A nivel digestivo la *escopoletina* aislada del extracto hidroalcohólico demostró actividad inhibidora *in vitro* de la enzima *β-glucuronidasa* (Schmeda Hirschmann *et al.*, 1994). Algunos metabolitos presentes en esta especie permiten que la misma no sea infectada por áfidos o predada por herbívoros. En efecto, el *ácido fabiaimbricatánico*, la *rutina*, la *p-hidroxiacetofenona* y el *ácido oleanólico* resultaron tóxicos para el áfido *Rophalosiphum padi* (Schmeda Hirschmann *et al.*, 1995). En una investigación para la determinación de la acción antihipertensiva en plantas medicinales utilizadas por los Mapuche, se observó que el extracto hidroalcohólico de las hojas no posee acción alguna en este sentido (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 1992). El sesquiterpeno *ácido 11-hidroxi-4-amorfen-15-óico*,

en una dosis de 100 mg/kg mostró una reducción del 68% en las úlceras gástricas inducidas con HCl/EtOH en ratones (Reyes *et al.*, 2005).

Toxicología - Efectos adversos

Por lo general las infusiones de *F. imbricata* son bien toleradas por los humanos, no habiéndose registrado denuncias sobre adversidad y/o toxicidad. En dosis de hasta 5 g/k del extracto crudo no se observó toxicidad aguda en ratas. Estudios de mutagenicidad no evidenciaron aumento del número de aberraciones cromosómicas en el ensayo *in vitro* con linfocitos humanos en concentraciones de 0,50 mg/ml (Schmeda Hirschmann *et al.*, 1994).

Contraindicaciones

En vista de no existir trabajos que documenten sobre la inocuidad de esta especie durante el embarazo y la lactancia, se recomienda no administrar extractos de *F. imbricata* en dichas circunstancias.

Status legal

La planta figuró en el National Formulary de EE.UU de 1905.

Formas galénicas

(Hoffmann, et al., 1992).

Infusión: 30-50 g/l. Administrar 2-3 tazas diarias.

Extracto seco: 0,1-0,6 g.

Tintura: Se colocan 20 g de droga vegetal en 100 cc de alcohol de 90°. Se deja en maceración durante dos semanas. La dosis es de 2-5 ml.

Referencias

- Álvarez M, María A, Saad J. Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. *Phytother Res.* 2002; 16: 71-73.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine medicinal plants. I. Folklore and phytochemical screening. *Lloydia*. 1972; 35: 69-80.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. *Lloydia*. 1974; 37: 621-632.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean plants for anticancer activity. I. *Lloydia*. 1976; 39: 225-243.
- Brown G. The sesquiterpenes of *Fabiana imbricata*. *Phytochemistry* 1994; 35: 425-433.
- Erazo S, Zaldivar M, Delporte C, Backhouse N, et al. Antibacterial diterpenoids from *Fabiana densa* var. *ramulosa*. *Planta Med.* 2002; 68: 361-363.
- Freile M, Risso S, Balzaretti V. Análisis comparado de actividad biológica y screening químico de dos especies del género Fabiana. VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-94.
- Gupta M (Ed.). *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. Plantas medicinales de uso común en Chile. Santiago: Fundación Claudio Gay, 1992.
- Knapp J, Farnsworth N, Theiner M, Schiff P. Anthraquinones and other constituents of *Fabiana imbricata*. *Phytochemistry*. 1972; 10: 3091-3092.
- Montes M, Wilkomirsky T. Plantas chilenas en medicina popular, ciencia y folklore. Concepción (Chile): Univ. de Concepción. Escuela de Química, Farmacia y Bioquímica, 1978.
- Moreno M. Action of several popular medicaments on the isolated uterus. *CR Seances. Soc Biol Ses Fil.* 1922; 87: 563-564
- Quispe C, Viveros-Valdez E, Schmeda-Hirschmann G. Phenolic constituents of the Chilean herbal tea *Fabiana imbricata* R. et P. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012; 67(3):242-6.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Razmilic I, Schmeda Hirschmann G, Dutra Behrens M, Reyes S, et al. Rutin and scopoletin content and micropropagation of *Fabiana imbricata*. *Planta Med.* 1994; 60: 140-142.
- Reyes M, Schmeda-Hirschmann G, Razmilic I, Theoduloz C, et al. Gastroprotective activity of sesquiterpene derivatives from *Fabiana imbricata*. *Phytother Res.* 2005; 19: 1038-42.
- Schmeda Hirschmann G, Loyola J, Dutra Behrens M, Reyes S, et al. β -glucuronidase inhibition and diuretic activity of *Fabiana imbricata*. *Phytother Res.* 1994; 8: 485-487.
- Schmeda Hirschmann G, Román P, Theoduloz C, Donoso C, Corcuera L. Effect of *Fabiana imbricata* constituents on *Rhopalosiphum padi* and *Heliothis zea*. *Phytother Res.* 1995; 9: 219-221.
- Schmeda-Hirschmann G, Papastergiou F. Sesquiterpenes from *Fabiana imbricata*. *Phytochemistry*. 1994; 36: 1439-1442.
- Schmeda-Hirschmann G, Jordan M, Gerth A, Wilken D, et al. Secondary metabolite content in *Fabiana imbricata* plants and in vitro cultures. *Z Naturforsch* 2004; 59 (1-2): 48-54.
- Schmeda-Hirschmann G, Loyola J, Sierra J, Retamal R, Rodríguez J. Hypotensive effects and enzyme inhibition activity of mapuche medicinal plant extracts. *Phytotherapy Res.* 1992; 6: 184-188.
- Tell G, Izaguirre I, Quintana R. *Flora y Fauna Patagónicas*. Buenos Aires: Caleuche, 1997.
- Toursarkissian M. Plantas Medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Palo santo

Nombre Científico: *Bulnesia sarmientoi* Lor. ex Gris.

Familia: Zigofilaceae.

Nombres populares:

Español: *palo santo*.

Portugués: *pau santo*.

Guarani: *yvyrá ocái, ibiocai*.



Resumen

El palo santo (*Bulnesia sarmientoi* – *Zygophyllaceae*) es un árbol típico de la región del Gran Chaco (sudeste de Bolivia, oeste de Paraguay, parte del norte de Argentina y una pequeña porción del Mato Grosso brasileño). Su corteza es muy valorada como recurso maderero industrial y también con fines medicinales, en especial como cicatrizante por vía externa y para problemas digestivos por vía interna. Desde el punto de vista científico solo se llevó a cabo un estudio sobre la actividad antimicrobiana de la corteza, con buenos resultados preliminares. No obstante, se requieren mayores investigaciones dada la importancia regional que representa esta especie.

Summary

Palo santo (*Bulnesia sarmientoi* – *Zygophyllaceae*) is a common tree in the Chaco region of South America, comprising Southeastern Bolivia, Western Paraguay, Northern Argentina and also some areas of Matto Grosso state in Brazil. The bark of this species is important not only because of its medicinal properties (used externally as a wound healing agent, and internally in the treatment of digestive complaints) but also for industrial purposes. From a pharmacological point of view, only one study has been performed for the bark extract, showing antimicrobial activity against a wide range of microorganisms. However, further studies are needed in the future due to the importance of this species throughout the region.

Descripción botánica

Árbol de mediano porte, con una altura máxima de hasta 20 metros; tronco de 0,80 m de diámetro, corteza pardo grisácea, rugosa y de poco espesor conteniendo grietas poco profundas, que conforman pequeñas placas irregulares de color marrón claro. Presenta ramas primarias ascendentes y junto con las más pequeñas cilíndricas y con entrenudos cortos forman una copa más bien estrecha. Hojas caducas que aparecen insertas en el extremo de las pequeñas ramas, compuestas por dos folíolos de 1 a 2,5 cm de largo por 0,8 a 1,5 cm de ancho, opuestas, abovadas, con base obtusa y ápice redondeado, glabras o apenas pubescentes en los márgenes, con nervaduras poco notables en ambas caras, subparalelas y márgenes enteros. Las flores hermafroditas, pequeñas, de color blanco amarillento, corola formada por

cinco pétalos libres, imbricados, de forma abovada de más o menos 15 mm de longitud; estambres provistos de escamas soldadas en su base hasta más o menos la mitad de la altura del filamento. El fruto es una cápsula de 3,5 a 6,5 cm de largo por 3 a 4,5 cm de ancho, verde al principio y amarronado-verdoso al madurar, con semillas color castaño-verdoso en su interior, de forma arriñonada, de 12 a 18 mm de largo. En general los frutos aparecen entre junio y septiembre. Al tiempo de fructificar sus ramas carecen de hojas (Tortorelli, 1956).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Zigofilaceae comprende unos 27 géneros y casi 200 especies, principalmente pantropicales, llegando hasta las regiones templadas de los hemisferios boreal y austral. El *palo santo* es un árbol

originario del parque chaqueño occidental, y de amplia difusión en Argentina, sur de Brasil y Paraguay.

Parte utilizada

Se emplea principalmente la corteza, aunque también se le atribuyen propiedades medicinales al leño.

Historia

El austriaco Martín Dobrizhoffer, en su obra de 1784 "Historia de Abipónibus" (tomo 1), ya hacía referencia a propiedades medicinales de este árbol. Hieronymus (1882) señaló las propiedades diuréticas, depurativas y sudoríferas de su leño. El nombre genérico *Bulnesia* es en homenaje a Manuel Bulnes, presidente de la República de Chile. El nombre vernáculo "palo santo" remite a la gran duración de su llama al encenderse la madera. De hecho, se mantiene así durante mucho tiempo, despidiendo además un aroma muy agradable. Ambas propiedades se deben al contenido de resina y aceites esenciales que posee principalmente en la corteza y leño. En su obra "La Medicina en el Paraguay Natural" (1948) el padre jesuita Sánchez Labrador hace mención *del uso de esta planta en el siglo XVIII de la siguiente manera: "de este árbol se recoge la resina, llamada guaiaco, que posee las mismas cualidades que el palo, aunque con mayor eficiencia. Es buena para quitar aquellos males cutáneos, o de la piel, que provienen de la condensación de la materia perspirable en las glándulas miliarias. Tienese por muy caliente, y a propósito para limpiar, por lo que aprovecha en las escollaciones, y en todas las exúlceraciones, así internas, como externas. Algunos la reconocen por un específico en las gonorreas, por muy provechosa en la gota (...) y sirve grandemente en el asma".*

Usos etnomedicinales

Se emplea la corteza como diurético, digestivo y depurativo orgánico, en especial en el abordaje de afecciones de piel y reumatismo (Ratera y Ratera, 1980). En el Chaco argentino se bebe la decocción de sus hojas como digestivo estomacal, mientras que la decocción de las astillas de su duramen se ingiere con agua contra trastornos hepáticos. En Chaco Boreal (Paraguay) aplican la esencia en heridas de piel (Mereles y Degen, 1997). En el resto del Gran Chaco (Bolivia, sur del Mato Grosso) utilizan el leño raspado para obtener un polvillo que se aplica directamente sobre heridas de piel a efectos de facilitar su cicatrización (Arenas, 1998).

Los Maká de Paraguay emplean las virutas y polvillo del leño como emoliente y cicatrizante. Los indígenas Lengua Maskoy (Paraguay) ingieren la decocción de la corteza en el tratamiento de problemas

gástricos. Los campesinos recomiendan el aserrín macerado en alcohol para realizar fricciones anti-rreumáticas (Mereles y Degen, 1997). En el norte de Argentina se recomienda la decocción de la corteza en casos de hemorragias internas y piorrea (Schultz, 1997). En Misiones se emplea internamente para tratar enfermedades del sistema nervioso y dolores reumáticos (Amat y Yajía, 1991).

La etnia Pilagá de Formosa le atribuye propiedades en casos de angor pectoris, dolores de estómago, lumbalgias, cefaleas, tos, tuberculosis, erupciones de piel, mordeduras y heridas cortantes. A tal fin preparan una decocción con la corteza y madera, la cual enfrián y beben por la mañana. En casos de tuberculosis también emplean la decocción de las hojas por vía oral y/o en forma de baños. En casos de heridas, posteriormente al lavado aplican la madera molida y la sujetan con un trapo adherido a la región afectada. En otros casos colocan sobre heridas a la decocción de la madera, junto a jabón de lavar y un poco de sal. En cefaleas y dolores postraumáticos aplican la decocción de la madera en la zona algésica (Filipov, 1997).

Otros usos

La madera es usada en tornería dando superficies bien pulidas por lo que resulta ideal para bastones, cofres, manijas, pedestales, vasos y soportes (Cabrera, 1965). Su excepcional resistencia al desgaste la hace muy apta para usos que requieren gran esfuerzo al rozamiento como bujes para hélices de embarcaciones, etc. Por arrastre con vapor de agua del aserrín del duramen de la corteza, se obtiene una esencia semisólida de color amarillo-alimonado, conocida como "esencia de palo santo" o "aceite de madera de guaiaco". Durante muchos años esta esencia ha sido exportada, principalmente a Alemania. El aceite de *guaiaco*, es usado como fijador y modificador de fragancias en jabones, detergentes, cremas, lociones y perfumes. En este último caso, se permite hasta un nivel del 0,8%. En alimentación se emplea como antioxidante (Leung y Foster, 1996). También se emplea el aceite como agregado del piretro en espirales contra los mosquitos. El aserrín puede separarse mediante solventes orgánicos como etanol caliente, en tanto la resina, dura y quebradiza, es apta para la fabricación de barnices y pinturas oscuras (Tortorelli, 1956). Las ramas se utilizan como leña para las usinas del Chaco central en el Paraguay (Mereles y Degen, 1997).

Composición química

Corteza: se extrajo el aceite esencial, el cual sería rico en azulenos, con alto porcentaje del alcohol sesquiterpénico *guayol* (42-72%). Este último, por

deshidratación y deshidrogenación origina *guayazuleno* (Retamar, 1988). Otros componentes del aceite esencial incluyen el *bulnesol*, δ -*bulneseno* (δ -*guaieno*), α -*guaieno*, β -*bulneseno*, β -*patchouleno* y *guaióxido* (Leung y Foster, 1996). De los extractos acuosos se han aislado catequinas (Mollah *et al.*, 2009).

Semillas: *saponinas* ($\geq 3,5\%$) (Williams *et al.*, 1984).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento se realizaron pocos estudios farmacológicos con esta especie. El extracto metanólico de la corteza de demostró actividad bactericida frente a cultivos de *Staphylococcus aureus*. También frente a *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* (Salvat *et al.*, 2004). Los *azulenos* del aceite esencial reducen las inflamaciones de encías y mucosas, de ahí su incorporación en pastas dentales y colutorios (Retamar, 1988).

En oncología experimental el extracto acuoso de *B. sarmientoi* (rico en catequinas) demostró inhibir células tumorales línea A549, mostrando una IC50 < 100 microg/mL. En dosis de 100, 200, y 400 microg/ml, el mismo extracto inhibió el crecimiento de células tumorales de pulmón líneas H460. En ambos casos, el extracto evidenció bloquear el ciclo celular en la subfase G1, indujo fragmentación del ADN e incrementó la expresión de la proteína P53, todo lo cual conduce al proceso de apoptosis celular (Mollah *et al.*, 2009a, 2009b). La (-)-epicatequina, componente mayoritario del extracto acuoso, demostró in vitro efectos apoptóticos sobre células de cáncer de colon

humano SW480 (Kim *et al.*, 2012). El mismo extracto acuoso demostró poseer también propiedades inhibitorias sobre agentes inductores de la agregación plaquetaria y sobre la formación de trombos, sin afectar el tiempo de sangrado. Esto abre las puertas para profundizar estudios que permitan diseñar a futuro un nuevo agente anticoagulante (Kamruzamann *et al.*, 2010).

Toxicología - Efectos adversos

Se han detectado casos de intoxicación en ganado vacuno, gallinas y hámsteres que consumieron semillas de *B. sarmientoi*, lo cual estaría relacionado a un alto contenido en *saponinas* crudas (Williams *et al.*, 1984). La ingesta del aceite esencial por ratas durante un corto período de tiempo no demostró toxicidad (Oser *et al.*, 1965). La aplicación del aceite en piel humana no produjo irritación ni fotosensibilidad (Opdyke, 1974).

Contraindicaciones

No debe suministrarse el aceite esencial en niños pequeños. Las decocciones de corteza o madera no probaron su seguridad durante el embarazo y lactancia, por lo que se desaconseja su prescripción en estas circunstancias.

Formas galénicas

Decocción: 4-5 g a partir de la corteza. Esta recomendación, dada por la Comisión "E" de Alemania, es para *Guaiacum officinale* L. o para *Guaiacum sanctum* L., también de la familia Zygophilaceae, las cuales se emplean con los mismos fines (Blumenthal, 1998).

Referencias

- Amat A, Yajía M. Plantas Medicinales y Etnofarmacología de la provincia de Misiones. Acta Farm Bonaerense 1991; 10: 153-159.
- Arenas P. Farmacopea y curación de enfermedades entre algunas etnias del Gran Chaco. En: Farmacognosia y Farmacobotánica en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Argentinas, 1998.
- Blumenthal M (Ed.) The Complete German Comission "E" Monographs. Austin (TX): ABC Ed, 1998.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo IV: Oxalidáceas a Umbelíferas. Buenos Aires: Colección INTA, 1965.
- Dobrizhoffer M. Historia de *Abiponius*. Viena, Austria, 1784. Traducida al español por Clara Vedoya de Guillén. Resistencia: Facultad de Humanidades de la Universidad Nacional del Nordeste, 1967; 1: 448-486.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. Parodiana. 1997; 10 (1-2): 35-74.
- Hieronymus J. Plantae Diaphoricae Flora Argentinae. Buenos Aires: Atlántida., 1882.
- Kamruzzaman S, Endale M, Oh W, Park S, et al. Inhibitory effects of *Bulnesia sarmientoi* aqueous extract on agonist-induced platelet activation and thrombus formation involves mitogen-activated protein kinases. J Ethnopharmacol 2010; 130(3):614-20.
- Kim D, Mollah M, Kim K. Induction of apoptosis of SW480 human colon cancer cells by (-)-epicatechin isolated from *Bulnesia sarmienti*. Anticancer Res. 2012; 32(12):5353-61.
- Leung A, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients. 2 ed. New York (EEUU): John Wiley & Sons, 1996.
- Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal (Paraguay). Parodiana. 1997; 10 (1-2): 75-89.
- Mollah M, Kim J, Lee G, Park C, et al. Growth-inhibitory effects of a *Bulnesia sarmientoi* aqueous extract on A549 cells in vitro and S180 cells in vivo. Immunopharmacol Immunotoxicol 2009a; 31(3):492-8.
- Mollah M, Song J, Park C, Lee G, et al. Anticancer activity and apoptotic effects of *Bulnesia sarmientoi* against human lung cancer H460 cells. Oncol Res 2009b; 18(5-6):259-67.
- Opdyke D. Fragrance raw materials monographs. Food Cosmet Toxicol. 1976; 12 (Suppl.): 905.
- Oser B et al. Food Cosmet Toxicol. 1965; 3: 563.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Retamar J. Química y Tecnología de los aromas naturales y sintéticos. Acad Nac Cs Ex Fís Natur 1988; 3: 55-69.
- Salvat A, Antonacci L, Fortunato R, Suárez E, Godoy H. Antimicrobial activity in metanolic extracts of several plant species from northern Argentina. Phytomedicine. 2004; 11: 230-234.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Schulz A. Algunas plantas usuales en el nordeste argentino. Parodiana. 1997; 10: 211-241.
- Tortorelli L. Maderas y bosques argentinos. Buenos Aires: Acme, 1956.
- Williams M, Rodewijk J, Olsen J. Intoxication in cattle, chicks and hamsters from seed of the palo santo tree (*Bulnesia sarmientoi*). Vet Rec 1984; 115(25-26):646-8.

Pañil

Nombre Científico: *Buddleja globosa* Hope.

Familia: Buddlejaceae.

Nombres populares:

Español: *pañil, matico, matico chileno, paiquil, palguin* (Chiloé, Chile), *acerillo o paguhin* (Perú).

Inglés: *orangel ball tree*.

Otros: *palguñi* (Mapuche).



Resumen

El pañil (*Buddleja globosa* – Buddlejaceae) es una especie sudamericana típica de la región andina de Perú, Chile, Bolivia y Argentina. Prácticamente todas las referencias de uso popular citan las bondades de sus hojas como cicatrizante de heridas y úlceras de la piel. Los altos valores de polifenoles de las hojas de matico, compuestos de reconocida capacidad antioxidante, contribuyen con las propiedades terapéuticas. De ahí que la mayor parte de las investigaciones científicas se hayan concentrado hasta el presente en esa área, identificándose incluso los principios activos responsables de las acciones descriptas. Desde el punto de vista de los estudios *in vivo*, es importante destacar la actividad cicatrizante demostrada a nivel gástrico en modelos de ulcerogénesis experimental, lo cual justificaría la realización de ensayos clínicos en un mediano plazo.

Summary

*Orangel ball tree (Buddleja globosa – Buddlejaceae) is a medicinal plant native to the Andean region of Peru, Chile, Bolivia and Argentina. Most ethnomedical references point out the importance of *B. globosa* as a wound healing agent and in the treatment of skin ulcers. Matico leaves display a high content of polyphenols, compounds with recognized antioxidant capacity, which may contribute to its therapeutic properties.*

*Accordingly, pharmacological studies have successfully focused on validating these activities and on identifying the active principles present in the plant. It is interesting to point out that *in vivo* studies have also confirmed the wound healing activity of *B. globosa* in a gastric model of experimental ulcerogenesis, a fact that could justify further clinical studies in the future.*

Descripción botánica

Árbol pequeño o arbusto de hasta 4 metros de altura, siempre-verde, tronco delgado, blando y muy ramificado, presenta numerosos renuevos en su base, que continúan el crecimiento luego de la poda. Sus hojas son grandes, elíptico-aoadas a lanceoladas, verde oscuras y algo rugosas en la cara superior, estando cubiertas por un denso tomento blanco amarillento en el envés. Las flores son pequeñas, hermafroditas de color amarillo a naranja y se disponen en densas cabezuelas globosas. El fruto es globuloso (Donoso y Ramírez, 1994).

Distribución geográfica - Ecología

La planta es oriunda de la región andina del Perú, Chile, en las provincias de Choapa (IV Región) y Chiloé (X Región), Bolivia y Argentina. En nuestro país se encuentra en la región andino-patagónica de Río Negro, Neuquén y Chubut. Crece en los suelos más diversos, prefiriendo aquellos húmedos con buen drenaje. No tolera la sombra, encontrándose preferentemente en matorrales abiertos o bordes de caminos e incluso expuesto al ambiente marino.

Agrotecnología del cultivo

La especie se propaga por semillas. Se realizaron estudios de propagación vegetativa, constatándose que en condiciones controladas y con aplicación de hormonas, la misma puede alcanzar 83% y 100% de eficiencia, respectivamente. La propagación vegetativa por estacas garantiza una rápida y fácil reproducción de los caracteres de la planta madre en una gran cantidad de descendencia (Vogel *et al.*, 2002). En el cultivo, los requerimientos hídricos suelen ser elevados, siendo susceptible al ataque de patógenos. Pueden realizarse con esta especie dos cosechas al año (Doll *et al.*, 1999). El mejor sustrato utilizado como medio de enraizamiento resultó ser una mezcla de perlita mas vermiculita, donde se obtuvo un 41,3 y 80% de enraizamiento a las 6 y 11 semanas de incubación, respectivamente. A su vez, las estacas enraizadas en perlita sola, formaron raíces más largas con 7,58 y 5,77 cm de largo a las 6 y 11 semanas, respectivamente (Vogel *et al.*, 2002).

Parte utilizada

Principalmente las hojas. Para su comercialización, se recolectan las hojas de plantas silvestres o de arbustos cultivados en jardines rurales, conllevando a la sobreexplotación del hábitat natural, disminución de la variabilidad genética de las poblaciones silvestres y gran heterogeneidad del material cosechado, lo cual se traduce en una baja calidad del producto final.

Adulterantes

Pueden existir confusiones con otras especies conocidas también como *matico*, tales los casos de *Salvia stachydifolia* Benth.; *Piper elongatum* Vahl. (*Piper angustifolium* R. et P.); *Artemisia douglasiana* Besser y *Eupatorium glutinosum* Lam. La primera es oriunda de la selva tucumano-oranense (yungas), y empleada en infusión como vulneraria en el tratamiento local de llagas, heridas y úlceras. En tanto *P. elongatum* se distribuye en Perú, Bolivia y norte de Argentina, empleándose por vía externa como vulnerario, y por vía interna en casos de diarrea y enfermedades génito-urinarias (Kelner, 2000). Otras confusiones acontecen con *Buddleja cordobensis* Griseb. ("salviflora") utilizado como digestivo, *B. brasiliensis* Chan & Schltdl. ("cambará", "peludita" y "barbasco"), utilizado en diarreas, *B. mendozensis* Benth, ("salvia blanca"), utilizado para trastornos gástricos y *B. tucumanensis* Griseb. ("kishuara") usado en "empachos" (Romio y Gurni, 2008).

Respecto a *Artemisia douglasiana* (planta de la región cuyana del país), la misma se emplea como antiulcerosa gástrica. Finalmente de *Eupatorium glutinosum* (*yerba del soldado*) emplean las hojas en infusión como antisépticas y antiulcerosas gástricas.

Por vía externa, también la recomiendan como vulneraria de heridas (Gupta, 1995).

Otra confusión puede acontecer con la especie *Verbascum thapsus*, conocida como *pañil* en algunas regiones del país. Se efectuaron estudios micrográficos de las hojas para caracterizar ambas especies. En el caso de *B. globosa*, esta presenta pelos dendroides de entrenudos cortos y pelos glandulares de pie unicelulares y cabeza secretora de 1-2 células solo en epidermis inferior. *V. thapsus*, en cambio, presenta pelos dendroides con entrenudos muy largos, presentes en ambas epidermis. No se detectaron pelos glandulares (Romio y Gurni, 2003).

Historia

El nombre genérico *Buddleja* es en honor del reverendo Adam Buddle (1660-1715), un botánico inglés; en tanto *globosa* hace referencia al aspecto globoso de sus frutos. El nombre vernáculo *pañil* hace referencia a su uso como "pañó" o emplasto para cicatrizar heridas. En 1674 el padre Rosales, citado por Hoffmann (1992), hacía referencia de las bondades de esta planta: "con ésta se curan los naturales cualquier género de llagas, aunque sean muy callosas. Con el zumo las lavan y con las hojas puestas encima mundifica (sic) y encarna la llaga". Murillo (1889) recomendó su uso como vulnerario y antidisentérico.

Usos etnomedicinales

La infusión de las hojas se emplea como digestivo, carminativo, antidiarreico, diurético y contra abscessos hepáticos (Youngken, 1959). Por vía externa se emplea como vulnerario en el lavado de heridas y úlceras (Montes y Wilkomirsky, 1985; Ratera y Ratera, 1980). Los Mapuches de Neuquén también la emplean por vía externa en casos de acné, sarna y sífilis (Conticello *et al.*, 1997).

Composición química

Partes aéreas: Diferentes extractos mostraron la presencia de *flavonoides*, *feniletanoides*, triterpenoides (α y β -amirina), mezcla de esteroides (β -sitosterol, estigmasterol, glicósido de β -sitosterol), cumarinas y ésteres ferúlicos (Backhouse, 2001; Blackhouse *et al.*, 2002; Houghton *et al.*, 2003). Plantas de diferente origen muestran que el contenido de polifenoles en las hojas es determinado genéticamente y sufre variaciones por efectos ambientales (Vogel *et al.*, 2010).

Hojas: equinacósido, taninos (5,7%), flavonoides (luteolina, luteolina-7-O-glucósido, hidroxiluteolina-7-O-glucósido y 6-hidroxi-luteolina), β -amirina, β -amirina-acetato, glutinol, chondrilasterol, ésteres

del ácido ferúlico, e iridoides entre los que destacan la *aucubina*, *verbascósido*, 7-p-metoxicinamoilaucubina y el 7-p-metoxicinamoilcatalpósido (Houghton y Hikino, 1989; Pardo *et al.*, 1993).

Flores: *acacetin-7-O-rutinósido*, *apigenina-7-O-glucósido*, *queracetina-3-O-rutinósido* (Houghton, 2003; Pardo *et al.*, 1993).

Corteza: los diterpenos *budlejona* y *deoxibudlejona*, el bisditerpeno *maitenona*, y los sesquiterpenos *budledinas A* y *B* (Mensah *et al.*, 2000). También ésteres de ácidos fenólicos (Pardo *et al.*, 1993).

Raíz: *budledinas A, B y C*, *dihidrobudledina A*, *budleonas A y B* y *zerumbona* (Liao *et al.*, 1999).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

El pañil ha sido objeto de diversos estudios farmacológicos, destacando los trabajos realizados en el área de la inflamación y cicatrización de heridas y lesiones gástricas, dado su extendido uso popular en este aspecto. A continuación se destacan las principales actividades biológicas reportadas para esta especie.

Acción antiinflamatoria - analgésica: Los estudios realizados en ratas indican que diferentes extractos de la raíz de *B. globosa* presentan actividad analgésica (test de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético) y antiinflamatoria (test de edema plantar inducido con *carragenina* y edema auricular por TPA). Con respecto al mecanismo de acción, se observó que la *budledina A* exhibe actividad inhibitoria de las enzimas COX y 5-LOX, con una $IC_{50} = 13.7 \text{ }\mu\text{M}$ y $50.4 \text{ }\mu\text{M}$, respectivamente (Backhouse, 2001; Liao, 1999). La actividad antioxidante de los diferentes extractos, en especial el extracto metanólico ($CE50 = 9.69 \text{ }\mu\text{g/ml}$), frente al radical DPPH también jugaría un rol importante en el mecanismo analgésico y antiinflamatorio propuesto (Castro *et al.*, 2007).

En otro estudio efectuado sobre cola de ratas (tail flick), tanto el extracto metanólico estandarizado como el metanólico global presentaron actividad analgésica dosis-dependiente, con una ED25 de 1,12% y 5%, respectivamente. En el mecanismo de acción se observó que el pretratamiento (30 minutos antes) con *naltroxona*, *tropisetrón*, *prazocina* o *arginina metil-éster* aumentan significativamente el efecto de la ED25 para ambos extractos. En tanto la administración previa de *nor-binaltorfimina* o de *naltrindol* demostró incrementar la antinocicepción del extracto metanólico estandarizado, sin embargo no modificó la analgesia producida por el extracto

metabólico global. Tampoco el pretratamiento con *yohimbina* o *atropina* produjo cambios antinociceptivos para ambos extractos. La participación de receptores para acetilcolina y alfa-adrenérgicos no sería significativa (Farías *et al.*, 2007).

Se han desarrollado productos estandarizados para uso tópico en base al flavonoide *luteolina 7-O-glucósido*, demostrando eficacia clínica en el abordaje de *eritrodisestesia palmo-plantar*, una patología de piel producto del efecto adverso de la quimioterapia antitumoral (Goity *et al.*, 2007). Un nuevo estudio con diferentes extractos y principios activos demostró actividad antiinflamatoria, analgésica y antioxidante en animales experimentales (Backhouse *et al.*, 2008a; b).

Área infectológica: El extracto lipofílico de la corteza, en dosis de $125 \text{ }\mu\text{g/ml}$, demostró actividad antifúngica frente a tres dermatofitos: *Trichophyton rubrum*, *T. interdigitalis* y *Epidermophyton floccosum*. Entre los compuestos identificados en el extracto, las *budledinas A* y *B* resultaron ser los más activos, presentando una CIM = $43 \text{ }\mu\text{M}$ y $51 \text{ }\mu\text{M}$, respectivamente (Mensah *et al.*, 2000). El extracto acuoso inhibió el crecimiento *in vitro* de *Plasmodium falciparum* (Debenedetti *et al.*, 2002). Asimismo, el *verbascósido* presente en las hojas también demostró propiedades antimicrobianas *in vitro* (Pardo *et al.*, 1993). En cambio, en los extractos no se observó actividad frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993) y *Salmonella typhi* (Pérez y Anesini, 1994).

Actividad cicatrizante: El alto tenor en *taninos* presentes en las hojas tendría vital ingerencia en la actividad cicatrizante preconizada por la medicina popular. Al respecto, el extracto acuoso de hojas estimuló el crecimiento *in vitro* de fibroblastos, además de presentar una importante acción antioxidante ($10 \text{ }\mu\text{g/ml}$) al reducir la formación de peróxido de hidrógeno en un sistema *in vitro*. Los principios activos estarían constituidos por *flavonoides* y dos derivados del ácido caféico (Mensah *et al.*, 2001). Un estudio que evaluó diferentes extractos de *B. globosa* sobre el depósito de moléculas de matriz extracelular (colágeno I, fibronectina), proliferación y migración de fibroblastos de piel humana normal en cultivo, demostró que el extracto diclorometano aumenta la proliferación y depósito de colágeno I, en tanto el extracto metabólico aumenta la migración y depósito de fibronectina. Una combinación de ambos, explican los investigadores, resultaría muy adecuado para la elaboración de un producto dermatológico cicatrizante (Miranda *et al.*, 2005). Houghton *et al.* (2005) explican que la acción ci-

catrizante estaría dada por un mecanismo de estimulación leve en la proliferación de los fibroblastos en bajas concentraciones, junto con una capacidad de inducir la diferenciación en los queratinocitos y la producción de proteínas en los fibroblastos.

Área digestiva: Mediante la técnica de inmovilización y frío en ratas, se confirmó la actividad antiulcerogénica de un extracto de *B. globosa* (dosis de 2,15 mg/kg), la cual resultó comparable a la observada para *Piper angustifolium* (matico peruano, dosis 2,15 mg/kg) y *ranitidina* (dosis de 100 mg/kg) en el mismo modelo experimental (Placencia *et al.*, 1997). El extracto acuoso de hojas también demostró efectos hepatoprotectores *in vitro*, lo cual estaría relacionado con la presencia de algunos flavonoides y del equinacósido (Houghton e Hikino, 1989).

Otros estudios de interés: En una investigación para la determinación de la acción antihipertensiva en plantas medicinales utilizadas por los Mapuche, se observó que el extracto hidroalcohólico de las hojas posee una acción moderada sobre la presión arterial en ratas normotensas, mostrando una variación porcentual de la presión arterial de $-11,4 \pm 1,1$. Estos valores, sin embargo, se encuentran por debajo de -20, considerado de interés para la realización de investi-

gaciones futuras (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 1992).

Toxicología - Efectos adversos

Las infusiones por lo general son bien toleradas. De acuerdo con experiencias llevadas a cabo en ratas albinas CF-1, los extractos de *B. globosa* en dosis elevadas de 5 g/kg, no presentarían signos de toxicidad (Placencia *et al.*, 1997).

Contraindicaciones

Dada la ausencia de datos que aseguren la inocuidad de esta especie en el embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su recomendación en estos casos.

Formas galénicas

(Hoffmann *et al.*, 1992).

Infusión: Una cucharada de hojas trozadas por taza. Se agrega agua caliente. Por vía interna, se toman dos tazas diarias. Por vía externa, se deja enfriar y se aplica sobre heridas o lesiones.

Pomada: 100 g de hojas puestas a macerar en medio litro de alcohol durante 1 semana. Finalizado ese período se cuela el macerado y se filtra. Se calienta a baño María medio kg de vaselina sólida y se agrega al filtrado. Se mezcla hasta homogeneizar el contenido. Se aplica sobre la lesión, después e lavar la herida.

Referencias

- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Backhouse N. Evaluación químico-farmacológica de plantas autóctonas chilenas con miras a un futuro producto fitoterapélico. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina), 8-11 abr 2001. Abstract P-23.
- Backhouse N, Delporte C, Apablaza C, Farías M, *et al.* Antinociceptive activity of *Buddleja globosa* (matico) in several models of pain. *J Ethnopharmacol.* 2008a; 119: 160-5.
- Backhouse N, Rosales L, Apablaza C, Goity L, *et al.* Analgesic, anti-inflammatory and antioxidant properties of *Buddleja globosa*, *Buddlejaceae*. *J Ethnopharmacol.* 2008b; 116: 263-9.
- Backhouse N, Rosales L, Erazo S, Negrete R, Delporte C. Metabolitos aislados de extractos farmacológicamente activos de *B. globosa* Hope (matico).. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract P-19
- Castro C, Goity L, Negrete R, Aguirre M, *et al.* Especies chilenas con actividad antioxidante. XVI Simposio Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-264. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Conticello L, Gandullo R, Bustamante A, Tartaglia C. El uso de plantas medicinales por la comunidad mapuche de San Martín de los Andes, Neuquén (Argentina). Parodiiana. 1997; 10: 165-180.
- Debenedetti S, Muschietti L, van Baren C, Clavin M, *et al.* In vitro antiplasmoidal activity of extracts of Argentinian plants. *J Ethnopharmacol.* 2002; 80: 163-166.
- Doll U, Jeldres P, Vogel H, Muñoz M, Sáenz M. Propagación vegetativa y cultivo de *Cryptocarya alba*, *Buddleja globosa* y *Aristotelia chilensis*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos, San Bernardo, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-39.
- Donoso C, Ramírez C. Arbustos nativos de Chile. Valdivia (Chile): Marisa Cuneo Ed, 1994.
- Farías M, Goity L, Negrete R, Erazo S, *et al.* Caracterización del mecanismo de acción analgésico de *Buddleja*

- globosa*, "mático". XVI Simposio Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-228. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Goity L, Castro C, Villegas C, Erazo S, et al. Metodología espectrofotométrica para la cuantificación del compuesto mayoritario de un extracto analgésico y antiinflamatorio de *Buddleja globosa*. P-311. XVI Simposio Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-228. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
 - Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
 - Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. Plantas medicinales de uso común en Chile. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
 - Houghton P. *Buddleja globosa: A medicinal plant of Chile, chemistry, biological activity and traditional uses*. Lat Am Caribb Bull Med Aromatic Plants. 2003; **2**: 26-34.
 - Houghton P, Hikino H. Anti-hepatotoxic activity of extracts and constituents of *Buddleja* species. Planta Med. 1989; **55**: 123-126.
 - Houghton P, Hylands P, Mensah A, Hensel A, Deters A. In vitro tests and ethnopharmacological investigations: wound healing as an example. J Ethnopharmacol. 2005; **100**: 100-7.
 - Houghton P, Mensah A, Lessa N, Liao Y. **Terpenoids in Buddleja; relevance to chemosystematics, chemical ecology and biological activity**. Phytochemistry. 2003; **64**: 385-393.
 - Kelner M. Problemas de nomenclatura en la designación de especies populares: los "máticos". Fitociencia. 2000; **3**: 8-9.
 - Liao Y, Houghton P, Hoult J. Novel and known constituents from *Buddleja* species and their activity against leukocyte eicosanoid generation. J Nat Prod 1999; **62**: 1241-1245.
 - Mensah A, Hoghton P, Bloomfield S, Vlietinck A, Vanden Bergue D. Known and novel terpenes from *Buddleja globosa* displaying selective antifungal activity against dermatophytes. J Nat Prod. 2000; **63**: 1210-1213.
 - Mensah A, Sampson J, Houghton P, Hylands P, Westbrook J, et al. Effects of *Buddleja globosa* leaf and its constituents relevant to wound healing. J Ethnopharmacol. 2001; **77**: 219-226.
 - Miranda D, Fernández M, Delporte C, Backhouse N. Evaluación de las propiedades cicatrizantes de *Buddleja globosa* Hope. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005.
 - Montes M, Wilcomirsky T. Medicina tradicional chilena. Concepción (Chile): Ed Universidad de Concepción, 1985
 - Murillo N. Plantes Medicinales du Chili. París (Francia): Exposition Universelle de Paris, 1889.
 - Pardo F, Perich F, Villarreal L, Torres R. Isolation of verbascoside, an antimicrobial constituent of *Buddleja globosa* leaves. J Ethnopharmacol. 1993; **39**: 221-222.
 - Perez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; **44**: 41-46.
 - Placencia M, Ramos R, Rimachi F, Ávila J, Alarcón L. Estudio comparativo del efecto gastroprotector de *P. angustifolium* y *Buddleja globosa* en ratas. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-285.
 - Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Romio E, Gurni A. Diferenciación micrográfica de dos especies conocidas como "pañil". IV Encuentro regional de Plantas Medicinales del NOA. Panel. Horco Molle, Tucumán. 10-12 jul 2003.
 - Romio E, Gurni A. Quality control on commercial samples sold as "pañil" or "mático" IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Sesión Control de Calidad. Buenos Aires, Argentina, 2008.
 - Schmeda-Hirschmann G, Loyola J, Sierra J, Retamal R, Rodríguez J. Hypotensive effects and enzyme inhibition activity of mapuche medicinal plant extracts. Phytotherapy Res. 1992; **6**: 184-188.
 - Vogel H, Doll U, Razmilic I, San Martín J. Domestication studies of matico (*Buddleja globosa* Hope). Acta Hort. 2002; **576**: 203-206.
 - Vogel H, Bonilla I, Polanco X, Letelier M. Efecto de diferentes procedencias y condiciones de cultivo sobre propiedades antioxidantes en hojas de *Buddleja globosa*. Blacpma. 2010; **9** (5): 333-342.
 - Youngken H. Tratado de Farmacognosia. Distrito Federal (Méjico): Atlante, 1959.

Papaya

Nombre Científico: *Carica papaya* L.

Sinonimia: *Carica hermaphrodita* Blanco, *C. jimenezii* (Bertoni in J. B. Jimenez)

Bertoni, *C. peltata* Hook. & Arn., *C. pinnatifida* Heilborn, *C. sativa* Tussac., *Papaya carica* (L.) Gaertn., *P. edulis* Bojer, *P. papaya* (L.) H. Karst., *P. vulgaris* A. DC.

Familia: Caricaceae.

Nombres populares:

Español: *papaya, papayo, mamón, pino guazú.*

Portugués: *mamoeiro, chamburu.*

Inglés: *pawpaw tree, melon tree.*

Otros: *papayer* (francés), *papayabaum* (alemán), *papaia* (italiano).



Resumen

La papaya (*Carica papaya* – *Caricaceae*) es una especie típica de clima tropical húmedo, originaria de América Central, laderas bajas de las zonas andinas y cuenca amazónica, llegando hasta la provincia de Misiones (Argentina). A diversas partes del árbol, incluyendo jugo y látex del fruto, corteza, semillas y hojas, se les atribuyen distintas aplicaciones medicinales. Desde el punto de vista farmacológico, son de importancia los estudios realizados en relación a la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y analgésica, cicatrizante y antiulcerogénica, entre otras, tanto de los extractos como de los principales componentes químicos: el alcaloide carpaína, la enzima proteolítica papaina y su derivado, la quimiopapaína. La actividad anticonceptiva demostrada por las semillas y el látex merecen, además, una consideración especial.

Summary

Pawpaw (*Carica papaya* – *Caricaceae*) is typically found in tropical regions of Central and South America, the Western Amazon Basin, and some regions of Argentina such as Misiones. Several parts of this tree, including the fruit's juice, latex, seeds, and leaves, are used in different medicinal ways. From a pharmacological point of view, important studies have been performed in order to determine the antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, wound healing and antiulcer properties of the extracts and main constituents: the alkaloid carpain, and the proteolytic enzyme papain and its derivatives. The antinociceptive activity observed in the seeds and latex are also of special importance.

Descripción botánica

Árbol dioico pequeño, caracterizado por presentar una altura entre 3-10 metros; tronco desnudo de hasta 30 cm de diámetro; hojas grandes, alternas y simples, palmatilobadas, con 7 a 13 lóbulos, de hasta 70 cm de largo; flores estaminadas en panículas de 10 cm o más, pétalos en espiral, color verdoso las masculinas y blanquecino las femeninas; fruto subgloboso de hasta 30 cm de diámetro y 5 kg de peso, de color amarillo-anaranjado, con savia lechosa y cavidad central con numerosas semillas negras en el interior. La planta comienza a dar frutos recién a los 10-12 meses. Existen gran cantidad de variedades, como ser los diferentes cultivares: Solo, Higgins, Wilder, Gold, Waimanalo,

Bettina, Petersen y demás híbridos (Alonso, 2004; Germosén Robineau, 1996).

Distribución geográfica - Ecología

La papaya es una especie típica de clima tropical húmedo, originaria de América Central, laderas bajas de las zonas andinas y cuenca amazónica, llegando hasta la provincia de Misiones (Argentina). Se encuentra introducida en Europa donde se produce comercial y artesanalmente.

Agrotecnología del cultivo

El cultivo e industrialización de la *papaya* se encuentra desarrollado y bien detallado en la bibliografía existente. En Acuña (2000) se presenta una breve

descripción de la misma, en base a los resultados obtenidos en nuestro país (provincia de Misiones). El método utilizado para su multiplicación comercial es a través de plantines obtenidos de semillas. El *manonero* presenta distintos tipos de flores las cuales influyen en la forma y cantidad de frutos. La identificación de las plantas a través de las flores sólo puede ser hecha al inicio de la floración. Lo recomendable es conseguir semillas de una variedad identificada y seleccionada de flores hermafroditas auto-polinizadas o polinizadas por otra hermafrodita que garantece un alto porcentaje de plantas productivas por ha y ahorre el costo de raleo de machos.

El marco de plantación adecuado para Misiones es de 2 m entre plantas y 4 m entre filas (1250 plantas/ha). Con esta densidad la producción será de 24 tn/ha en el segundo año. Normalmente en todas las regiones productoras del mundo al tercer año se renuevan todas las plantas ya que luego del pico de producción del segundo año comienza a descender la misma haciéndola comercialmente inviable. Además, debido a la forma de cargar las frutas en la planta, año a año se encuentran más altas lo cual incrementa los costos de cosecha. El ácaro blanco *Hemytarsonemus latus* (Tarsonemidae) es la plaga más importante para este cultivo. El mismo ataca las hojas, por lo que lo más importante para el control es su monitoreo semanal de los brotes.

Parte utilizada

La materia médica está constituida por el látex desecado obtenido por incisión de los frutos verdes. Con menor frecuencia se emplean las hojas y la pulpa del fruto.

Historia

La *papaya* fue cultivada en la América tropical desde épocas precolombinas. Era costumbre entre los indígenas envolver las carnes duras de los animales con sus hojas para ablandarlas, como así también cocinar la carne junto a los frutos con los mismos fines. En 1535 es llevada a España y presentada a los Reyes Católicos. En 1550 es trasportada a Filipinas, dando así inicio a los primeros cultivos asiáticos. Posteriormente llega a Malasia e India (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

El jugo del fruto se emplea oralmente como digestivo, normalizador del ritmo evacuatorio, en afecciones del árbol respiratorio (asma, bronquitis, tos, tuberculosis), como antifebril, antihipertensivo, antihelmínico, en artrosis y edemas. En aplicación externa, el fruto machacado resulta útil en casos de forúnculos. La pulpa del fruto inmaduro se emplea tópicamente para cicatrizar úlceras venosas. En casos de parásitos

se emplean las semillas secas molidas y el látex. Las hojas secas se recomiendan como antiasmáticas (se hacen cigarros de manera similar a algunas *Daturas*). La infusión o decocción de las hojas se indican en casos de gastritis, malaria, trastornos hepáticos y cardíacos (Alonso, 2004; Amat y Yajía, 1998; Germosén Robineau, 1996; Hewitt *et al.*, 2000).

Los extractos acuosos de la raíz se administran en forma de enema como abortivo. La raíz en maceración y por vía oral se recomienda en casos de uretritis. También se aplica el cocimiento de los cogollos como antipaludíco, antidiáspéptico y antiparasitario. En este último caso se recomienda la maceración o infusión de la raíz. El fruto verde, rallado y puesto en agua, se utiliza por vía oral para el abordaje de cuadros hipertensivos. El jarabe elaborado con las flores se indica en casos de ictericia, resfriados y enfermedades respiratorias. El látex por vía oral lo recomiendan para tratar esplenomegalia y parásitos. En forma tópica, el látex (solo o disuelto en alcohol) resultaría útil en casos de eczemas, erisipela, psoriasis, pecas, tiñas y verrugas (Duke, 1985; Morton, 1981).

Teniendo en cuenta que la especie es originaria en parte de las laderas orientales de los Andes (occidente amazónico), no es extraño que en gran parte de esta región tenga aplicaciones medicinales. De hecho, es considerada medicinal por varios grupos étnicos de la Amazonía, incluyendo los Cofán, Quechua, Siona, Shuar y Waorani en el Ecuador, Chaco-bo en Bolivia, Bora en el Perú y Panare en Venezuela (Bennet, 1992). Se utilizan el fruto y el látex como digestivos y vermífugos. El fruto maduro estimula la digestión, mientras que una cucharada del látex elimina los parásitos intestinales. Los Tikuna en Colombia le atribuyen propiedades abortivas al fruto inmaduro (Schultes y Raffauf, 1990).

Otros usos

La pulpa del fruto tiene uso comestible dado su agradable sabor. Con ella se elaboran jugos, mermeladas y tortas. Las hojas suelen comerse en ensaladas, empleándose además, para remover manchas como sustituto del jabón. La *papaína*, de amplio uso en la industria farmacéutica no solo en productos digestivos, también es empleada en cosmética formando parte de cremas faciales y lociones para limpieza de cutis. Se usa también para ablandar la carne, como clarificador de la cerveza, para el tratamiento de lana y seda antes de colorearlas, como coadyuvante en la fabricación de hule, como ingrediente en la formulación de pastas dentales y detergentes, y para mejorar el tanizado de cueros finos (Cáceres, 1996). La *papaína* forma parte de algunos productos destinados a la limpieza de lentillas corneales (Vanaclocha y Cañigueral, 2003).

Constitución química

Hojas: *alcaloides macrocíclicos amargos (carpaína, isocarpaína, pseudocarpaína, dihidrocarpaínas I y II)* y derivados de la *piperidina*, *taninos (0,5-0,6%)*, *glucósidos cianogenéticos (prunasina y trazas de sambunigrina)*(Alonso, 2004; Germosén Robineau, 1996; Seigler *et al.*, 2002).

Corteza: *alcaloides, taninos, xilitol y saponinas* (Glasby, 1991).

Raíz: *alcaloides (dehidrocarpaínas I y II), taninos* (Duke, 1986).

Látex: Por incisión del fruto se obtiene un látex con abundante cantidad de enzimas proteolíticas (*papaína, quimopapaína y papayaproteinasa omega, fosfolipasa D, etc.*) La *papaína* es un polipéptido (constituido 212 aminoácidos) de PM 23.400, que se presenta como un polvo blanco-grisáceo, parcialmente soluble en agua y glicerol, pero insoluble en disolventes orgánicos (Azarkan *et al.*, 2004; Badin, 1978; Einarson *et al.*, 1980). La *quimopapaína* contiene 218 aminoácidos y su estructura es similar a la de la *papaína* (Vanaclocha y Cañigueral, 2004).

Semillas: *glucósidos (caricina, carpasemina, sinigrina), enzima (mirosina), tropaeolina* (derivado de isotiocianato de bencilo), aceite fijo (Germosén Robineau, 1996). En el extracto etanólico se aislaron *caricafenitol* y *papaya glicérido* junto a nuevos componentes: *gliceril-1-oleiy-2,3-dilinoleato, gliceril-1-oleiy-2,3-diarachidato, gliceril-1-linoleyl-2,3-distearato, carpaína, gliceril-1,2-dipalmitato, gliceril trimiristato, gliceril tristearato, gliceril-1,2-dipalmityl-3-miristato, gliceril-1-oleiy-2,3-dimiristato, 6-sitosterol glucósido, gliceril-1-oleiy-3-fosfato, gliceril-1-oleiy-2-lauryl-3-fosfate y gliceril-1,2-distearil-3-fosfato* (Singh y Ali, 2011).

Frutos: ácidos orgánicos (en especial *ácido butanoico*), *carotenoides*, derivados glucosidados de *benzenoides*, vitaminas (C y E) y sales minerales (en especial *potasio*) (Alonso, 2004).

Composición alimentaria

Un análisis proximal de 100 g de fruto fresco arrojó los siguientes resultados (Duke y Atchley, 1989): calorías (23-25); proteínas (0,1-0,5 g); grasas (0,1-1 g); carbohidratos (6-11 g); fibra cruda (0,5-1,3 g); ceniza (0,31-0,66 g); calcio (12,9-40,8 mg); fósforo (5,3-22 mg); hierro (0,25-0,78 mg); caroteno (0,01-0,67 mg); tiamina (0,02-0,04 mg); riboflavina (0,02-0,06 mg); niacina (0,22-0,55 mg); ácido ascórbico (35,5-71,3 mg); triptofano (4-5 mg); metionina (1 mg); lisina (15-16 mg).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *papaya* tiene amplio uso medicinal (principalmente a través de la *papaína*) y alimentario. Para

una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antimicrobiana: El alcaloide *carpaína* mostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Glasby, 1991), como así también actividad amebicida *in vitro* (Phillipson *et al.*, 1987). El extracto etanólico de la hoja también demostró actividad frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres, 1995). De las semillas frescas machacadas se obtiene el aglicón *glucotropaeolin-bencil isotiocianato* (BITC) con actividad bacteriostática, bactericida y fungicida *in vitro* (Morton, 1987).

Por su parte, la *tropaeolina* posee efectos bactericidas en infecciones intestinales y urinarias en dosis de 6 µg/g de semilla machacada. Diferentes extractos elaborados a partir del epicarpo, endocarpo y semillas de *papaya*, demostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*. Dicha actividad estaría relacionada con la acción antioxidant de los compuestos presentes en el fruto (Emeruwa, 1982; Osato *et al.*, 1993; Thomaso, 1989). De modo similar, un extracto de la semilla demostró actividad *in vitro* frente a *Bacillus cereus*, *Streptococcus faecalis* y *Salmonella felxneri* (en ese orden de potencia). No hubo diferencias de acuerdo al grado de maduración de los frutos de donde se trajeron las semillas. La presente actividad inhibitoria resultaría útil en úlceras dérmicas infectadas, dado el tipo de gérmenes inhibidos (Dawkins *et al.*, 2003). También el extracto etanólico de semillas resultó efectivo en la inhibición de *Salmonella choleraesuis* y *Staphylococcus aureus* (Nayak *et al.*, 2012). El flavonoide quercetina, presente en las hojas, demostró inhibir el complejo de proteasas NS2B-NS3 del virus del Dengue, interrumpe así el ensamble viral (Senthilvel *et al.*, 2013). Vale la pena señalar que los extractos de raíz y hojas de *papaya* forman parte de algunas formulaciones herbales para el control de fiebre tifoidea en Camerún (Nkuo-Akenji *et al.*, 2001). En otro orden de cosas, el extracto etanólico de la raíz (10%) como así también la tintura, demostraron una importante actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae* (Cáceres *et al.*, 1992), mientras que el látex del fruto demostró actividad antifúngica *in vitro* (por hidrólisis enzimática de la pared celular) frente a *Candida albicans*, con una CL₁₀₀ = 138 µg/ml (Giordani *et al.*, 1991). Continuando con la actividad sobre hongos, tanto el extracto metanólico de las semillas como el componente aislado de ellas: *dihidroxitolueno* (200 µg/ml) mostraron poseer efectos antifúngicos frente a *Aspergillus flavus*,

Candida albicans y *Penicillium citrinum* (Singh y Alí, 2011). En tanto, el extracto etanólico de las hojas (y en menor medida de las semillas del fruto) demostraron efectos inhibitorios frente a los hongos fitopatógenos: *Rhizopus stolonifer*, *Fusarium spp.* y *Colletotrichum gloeosporioides* (Chávez Quintal et al., 2011).

La acción antihelmíntica del látex ha sido demostrada en ratones infectados por larvas de *Heligmosomoides polygyrus* y en perros con *Ascaris lumbricoides*. La *papaína* forma parte de algunos preparados antihelmínticos, ya que produce proteólisis de oxiuros y tricocéfalos (Glasby, 1991; Pousset, 1989 ; Luoga et al., 2013). En tanto, el extracto éter-petrólico de las semillas demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Ichthyophthirius multifiliis*, un parásito que afecta en gran medida a peces en cautiverio (Ekanem et al., 2004). A su vez, extractos alcohólicos de las semillas demostraron efectos antiparasitarios frente al nematodo *Haemonchus contortus* (Hounzanghi Adote et al., 2005). El extracto etanólico de las hojas demostró efectos molusquicidas frente a *Bulinus globosus*, huésped del agente de la esquistosomiasis (Adetunji et al., 2010). El extracto clorofórmico de las semillas del fruto inmaduro de *C. papaya*, a través de su suministro oral a ratas durante 28 días, demostró por medio de su contenido en ácidos grasos, reducir el número de parásitos en sus dos períodos: tripomastigote y amastigote (periodo intracelular) de *Trypanosoma cruzi* (Jiménez Coello et al., 2013).

Acción antiinflamatoria - analgésica: La actividad antiinflamatoria de la *papaína* depende fundamentalmente de la *papaína* y la *quimopapaína*. Por ejemplo, las enzimas proteolíticas administradas a conejos por sonda gástrica redujeron el proceso inflamatorio ocular inducido por esencia de mostaza, posiblemente debido a una acción fibrinolítica (Peris et al., 1995). En aplicación externa, la *papaína* está indicada como coadyuvante de procesos inflamatorios de la mucosa bucofaríngea, post-operatorios y lesiones bucales accidentales (Vanaclocha et al., 2003). Por su parte, la *quimopapaína* redujo las hernias de disco en tratamientos locales por quimionucleólisis bajo neuroleptoanalgesia, al hidrolizar los proteín-glicanos interdiscales (Moneret Vautrin et al., 1985; Peris et al., 1995). Sin embargo, el extracto metanólico de la hoja no demostró actividad en el test de edema inflamatorio en oreja de ratón bajo inducción con *acetato de tetradecanoilforbol* (Yasukawa et al., 1993). En tanto, el extracto etanólico de la hoja administrado por vía intraperitoneal a ratas, demostró actividad analgésica en dosis de 20 mg/k (Gupta et al., 1990). En un estudio reciente, la administración oral en ratones (25-200 mg/kg) redujo en forma significativa el edema

plantar inducido con *caragenina* y en la producción de granuloma, mientras que en un modelo de artritis inducida con *formaldehido*, el tratamiento redujo la persistencia de edema entre los días cuatro y 10 de iniciado el tratamiento (Owoyele et al., 2008). Según Abdullah et al. (2011), el consumo del fruto podría inducir una respuesta antiinflamatoria mediante regulación de células T.

Acción sobre el sistema digestivo: El extracto butanólico de las hojas (en concentración de 0,2 mg/ml) demostró actividad espasmolítica sobre íleon aislado de cobayo, en tanto el extracto clorofórmico se mostró inactivo. En el mismo modelo experimental, el extracto metanólico (a igual concentración) resultó activo frente a contracciones inducidas por ácido acético, resultando inactivo en el modelo contráctil por cloruro de potasio (Kambu, 1990). En tanto el látex crudo demostró en íleon aislado de cobayo actividad contráctil, de manera concentración-dependiente, mediando en ello receptores histaminérgicos H1 e involucrando el influjo extracelular de Ca²⁺ (Adebiyi et al., 2004).

Con respecto a la actividad antiulcerogénica, se observó que el porcentaje de incidencia de úlceras gástricas inducidas se reduce en forma significativa en ratas pre-tratadas con el extracto acuoso de las hojas, lo cual podría estar relacionada con la marcada actividad antioxidante observada *in vitro* frente al radical DPPH (Indran et al., 2008). En un estudio posterior se analizó el efecto de los extractos metanólico y acuoso del fruto inmaduro maduro sobre un modelo de úlceras gástricas inducidas con *indometacina* y *etanol* en ratones, observándose una buena actividad anti-ulcerosa en ambos casos, junto con una disminución en la motilidad intestinal de los animales (Ezike et al., 2009).

La *papaína* presenta actividad proteolítica, la cual resulta útil en presencia de dispepsias por falta de digestibilidad proteica, debida a insuficiencia enzimática gástrica o duodenal. Su potencia depende de la forma de preparación, pudiendo digerir proteínas hasta 35 veces su peso. Es muy resistente al pH gástrico, de ahí que sea efectiva tras su suministro oral (Vanaclocha et al., 2003). A nivel hepático, tanto el extracto etanólico como el acuoso del fruto de *papaya* demostraron efectos hepatoprotectores frente a la injuria experimental inducida por tetracloruro de carbono en ratas (Rajkapoor et al., 2002).

Acción sobre el aparato cardiovascular: Con respecto a los alcaloides macrocíclicos presentes en las hojas (termosensibles), estos demostraron actividad cardiotónica y batmotropa negativa en ratas (Morton, 1987; Vélez y Valery de Vélez, 1990). El

extracto etanólico de la hoja, administrado por vía intraperitoneal a ratas, evidenció actividad crontropa positiva en dosis de 200 mg/k (Gupta *et al.*, 1990), mientras que el alcaloide *carpaína* demostró efectos bradicardizante y antihipertensivo (Granvaux, 1986; Glasby, 1991).

A nivel de endotelio vascular, el extracto pentániaco de las semillas demostró efectos miorrelajantes sobre tiras de carótida de perros precontraídas con *fenilefrina* (Wilson *et al.*, 2002). El suministro de jugo de *papaya* a ratas con hipertensión inducida por fármacos, demostró efectos hipotensores arteriales del orden del 28% respecto al grupo control. La actividad hipotensora resultó más potente que la observada para la *hidralacina* en condiciones similares, existiendo una posible relación con receptores de tipo alfa-adrenérgico en su mecanismo de acción. El extracto etanólico obtenido del fruto de *papaya* demostró efectos vasodilatadores en tiras de arterias aórtica y renal de conejo en dosis de 10 µg/ml (Eno *et al.*, 2000). De igual modo, los extractos elaborados a partir de las hojas de *papaya* demostraron efectos vasodilatadores en tiras de aorta precontraídas experimentalmente. El mecanismo de acción sería de tipo endotelio-dependiente y mediado por el óxido nítrico (Runnie *et al.*, 2004).

Acción sobre el SNC: A nivel neurológico, el extracto etanólico de las hojas administrado por vía intraperitoneal en ratas mostró actividad anticonvulsivante en dosis de 20-100 mg/k, actividad tranquilizante en dosis de 10 mg/k y actividad relajante del músculo esquelético en dosis de 50 mg/k (Gupta *et al.*, 1990). Sobre neuronas embrionariais de ratas bajo inducción anóxica, se observó un efecto citoprotector (Chang *et al.*, 2003). También se constató la actividad sedante, relajante muscular, anticonvulsiva en extractos de las semillas (Gupta *et al.*, 1990). Por su parte, el extracto etanólico de la pulpa del fruto, en dosis de 100 mg/kg, demostró efectos ansiolíticos en ratas, lo cual fue evaluado por medio de diferentes ensayos (Kebebew y Shibeshi, 2013).

Actividad cicatrizante: La pulpa del fruto se emplea con éxito en algunos centros de salud de Jamaica para cicatrizar úlceras de piel (Hewitt *et al.*, 2000). La acción detersiva y cicatrizante de la *papaína* hace que se emplee por vía externa junto a antibióticos o *lisozima* (Vanaclocha *et al.*, 2003). El tratamiento con un extracto acuoso del fruto (100 mg/kg/día) durante un período de 10 días mostró actividad cicatrizante en ratas con diabetes inducida con *estreptozotocina*, con una reducción en el área de lesión igual a 77% respecto al 59% del grupo control (Dnayak *et al.*, 2007). Por otro lado, la aplicación

tópica de un hidrogel formulado en base de látex de *papaya* (1.0% y 2.5%) produjo un incremento significativo en la generación epitelial y una reducción de heridas en quemaduras epiteliales en ratas (Gurung *et al.*, 2009). Los extractos acuosos del epicarpo de frutos verdes y maduros también mostraron actividad cicatrizante en un modelo animal, con un tiempo de cicatrización completa de 13 y 17 días respectivamente, en comparación con el tratamiento con agua (18 días) y ungüento de *Solcoseryl* (21 días) (Anuar *et al.*, 2008). Por último, el extracto etanólico de las semillas (50 mg/kg/día) demostró propiedades cicatrizantes sobre incisiones de piel en ratas, observándose importantes depósitos de colágeno en el tejido de granulación y un aumento significativo en la producción de hidroxiprolina. La actividad cicatrizante fue comparable a la demostrada con la droga *mupiroicina* (Nayak *et al.*, 2012).

Otras acciones de interés: La *papaína* actúa como un agente antitóxico frente a las toxinas diftérica y tetánica. Su inyección intravenosa en animales produce una disminución de la coagulabilidad sanguínea debido a la proteólisis de los factores de coagulación. En cambio, el *xilitol* obtenido de la corteza demostró efectos antihemolíticos bajo inducción experimental con inyecciones de saponinas, a la vez que redujo los niveles de bilirrubina en cuadros de intoxicación hepática (Duke, 1985; Grandvaux, 1986). Con respecto al alcaloide *carpaína*, este demostró un efecto depresor del SNC, mientras que en cobayos se observó actividad miorrelajante uterina y broncodilatadora (Glasby, 1991; Granvaux, 1986). También se llevaron a cabo varios estudios farmacológicos en los extractos crudos de la planta. Por ejemplo, los extractos acuosos de la semilla administrados por vía intraperitoneal a ratas presentaron efecto antiimplante (Kamboj, 1988; Udoh y Kehinde, 1999). Son varios los trabajos que aseguran un efecto contraceptivo de extractos de esta especie (Chinoy y George, 1983; Farnsworth y Waller, 1982; Kusemijo *et al.*, 2002; Lohiya *et al.*, 1992; 2002; Pathak *et al.*, 2000), mientras que también existen evidencias de acción antitumoral en el extracto de las hojas (Rojas y Acosta, 1980). Por ejemplo, el extracto acuoso de las hojas inhibió el crecimiento de varias líneas celulares tumorales y en linfocitos humanos *in vitro* (Otsuki *et al.*, 2010). A su vez la hidrólisis de benciglucosinatos presentes en las semillas y pulpa del fruto de papaya exhibieron actividad antineoplásica frente a células tumorales línea H69 con una IC50 = 6.5 µmol/L (Li *et al.*, 2012). El suministro a ratas de una decocción de la raíz de *papaya* incrementó la diuresis en un 74%, de manera equipotencial a hidroclorotiazida (Sripanidkulchai *et*

al., 2001). Por su parte, el extracto crudo de las semillas demostró efectos inmunoestimulantes y antiinflamatorios, en este último caso relacionados con una inhibición de la vía clásica del complemento (Mojica Henshaw *et al.*, 2003). Un estudio realizado en voluntarios sanos a lo largo de 9 semanas de tratamiento, demostró el poder antioxidante del jugo de *papaya* (400 g/día), determinado por un incremento de la enzima glutatión reductasa (Rahmat *et al.*, 2004). La *papaína*, al igual que otras enzimas proteolíticas, son empleadas en cosmética antiage y en productos exfoliantes. El extracto acuoso de las hojas suministrado a ratas diabéticas bajo inducción de aloxano, determinó un efecto hipoglucemante e hipolipemiante en dosis de 400 mg/kg (Maniyar *et al.*, 2012). El extracto acuoso de diferentes partes del fruto inmaduro de *papaya* (semillas, cáscara, pulpa) demostró inhibir la peroxidación lipídica en páncreas de ratas inducida por Fe²⁺ (Obob *et al.*, 2013). El extracto acuoso de las hojas demostró en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, mejorar los perfiles lipídicos alterados, con un incremento en los niveles de HDL (Joerin *et al.*, 2013). El extracto acuoso de las hojas demostró experimentalmente en ratas inhibir el daño en eritrocitos inducido por peróxido de hidrógeno (Okoko y Ere, 2012). El extracto acuoso de las hojas frescas, suministrado por vía oral a ratones durante 21 días, en dosis de 0.2 ml (2 g)/ratón, produjo un aumento en el número de plaquetas y de glóbulos rojos, sin generar efectos adversos. Este hallazgo abre las puertas a un eventual uso de *papaya* en casos de tratamientos oncológicos o enfermedades que tienden a deprimir la progenie sanguínea (Dharmaratna *et al.*, 2013). Al respecto, el jugo de las hojas demostró acelerar el número de plaquetas en pacientes portadores de dengue febril y dengue febril hemorrágico (Subenthiran *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

Estudios en humanos: Los extractos de *papaya* por lo general son bien tolerados. El látex fresco es vesicante sobre mucosas, debiéndose aplicar siempre diluido. En ocasiones produce dermatitis de contacto. Consumido internamente puede producir gastritis erosivas (Germosén Robineau, 1996). A su vez, el polen de esta especie suele ser muy alergénico, en especial sobre aparato respiratorio (Morton, 1987). La alta ingesta de semillas así como el consumo del fruto verde pueden resultar abortivos. La *papaína* indujo, en personas hipersensibles, asma, alergia respiratoria y rinitis. Su contacto con córnea puede producir lesiones muy severas (Badin *et al.*, 1978). El consumo de 400 g/día de jugo de *papaya* a lo largo de 9 semanas produjo en voluntarios sanos, elevaciones en la tasa plasmática de colesterol y triglicéridos (Rahmat *et al.*, 2004). No se recomienda

el consumo de los extractos acuosos de la semilla ni de las hojas durante períodos prolongados, ante la eventualidad de generar alteraciones en la fecundidad masculina (ver estudios en animales).

Por su parte, la *quimopapaína* produjo shock anafiláctico en el 1% de los pacientes sometidos a quimiorradiación (procedimiento de reducción de hernias discales), en especial en aquellos pacientes con antecedentes de atopía, idiosincrasia a medicamentos, etanol o urticaria. En cambio, la inyección intradiscal a perros es muy bien tolerada hasta dosis de 25 mg/k, luego de varios meses de tratamiento (Moneret Vautrin *et al.*, 1985).

Estudios en animales: El extracto acuoso elaborado por medio de la maceración de la raíz (100 g en 500 ml de agua), no demostró signos de toxicidad aguda en ratones, luego de su suministro a lo largo de 2 semanas a dosis de 10 ml/kg (Souza Brito, 1988). Estudios de toxicidad aguda con extractos acuosos de la hoja en dosis de 5, 50, 300 y 2000 mg/kg, no produjeron daños ni efectos adversos en roedores a lo largo de 14 días (Halim *et al.*, 2011). Tampoco demostró efectos adversos en ratones, el suministro del extracto acuoso de las hojas, en una dosis de hasta 14 veces la empleada en medicina tradicional, de acuerdo con un estudio de toxicidad subcrónica llevada a cabo a lo largo de 28 días (Afzan *et al.*, 2012).

De igual modo, se verificó la seguridad del consumo del fruto de *papaya*, en pruebas de toxicidad aguda oral en ratas con el extracto acuoso, en diferentes dosis de 50, 100, 150, 200 y 250 mg/kg durante seis semanas de tratamiento. La anatomía patológica de los animales no reveló cambios significativos en riñones, hígado y médula ósea ($p>0.05$) (Oduola *et al.*, 2007). En cambio, el extracto acuoso de la semilla (en bajas dosis) produjo esterilidad (reversible a los 30-45 días de terminado el tratamiento) en ratas albinas macho por disminución de la motilidad de los espermatozoides y por interferencia motora de los vasos deferentes, presuntamente debido a una acción antiandrogénica (Chinoy y George, 1983). Similares resultados fueron observados con extractos acuosos de corteza y extractos clorofórmicos de semillas. En el primer caso se administró por vía oral a ratas (10 ml/animal/día) a lo largo de 4 semanas de tratamiento. Ello no fue observado con dosis menores (5 ml) del extracto (Pathak *et al.*, 2000; Kusemijo *et al.*, 2002). Asimismo, el extracto acuoso de las hojas determinó una significativa reducción ($P < 0.05$) en el recuento de células espermáticas, en la movilidad y viabilidad de las mismas. También se vio alterada la producción de testosterona y se observó además, degeneración del epitelio de los túbulos seminíferos y disruptión de células intersticiales.

El extracto etanólico (80%) de las semillas demostró, en altas dosis, producir tocólisis (efracción tisular) en tiras de útero aislado de ratas grávidas y no grávidas. A su vez, produjo inhibición sobre la PG-F2α y sobre las contracciones inducidas por oxitocina en útero aislado de ratas (Adebiyi *et al.*, 2003). Un nuevo estudio demostró que el suministro a ratas del extracto acuoso de las semillas (5-20 mg/kg) durante 8 semanas de tratamiento, produce mutaciones en las células germinales con alteraciones acentuadas en la motilidad de los espermatozoides (Chamorro *et al.*, 2002). De igual modo, la fracción benzénica del extracto clorofórmico de las semillas (10 mg/animal/día) produce, luego de 150 días de tratamiento, disminución de la motilidad y el número de espermatozoides, sumado a infertilidad (Manivannan *et al.*, 2004). En ratas gestantes, el suministro oral del extracto acuoso de semillas produce efectos abortivos (Oderinde *et al.*, 2002), mientras que en ratones el extracto acuoso de la corteza mostró toxicidad a una LD₅₀ igual a 500 mg/ml, con una mortalidad de 50% y/o efectos deletéreos en los túbulos seminíferos y en el intersticio testicular de los animales (Kusemiju *et al.*, 2010).

La DL₅₀ de la *quimopapaína* (vía intravenosa) es de 79 mg/kg en ratones, de 120 mg/ml en ratas, de 15 mg/k en conejos y de 16,7 mg/kg en perros (Einarson *et al.*, 1980). En ratones, la DL₅₀ del extracto acuoso de la semilla resultó mayor a 10 ml/kg (Germosén Robineau, 1996). Los extractos acuoso y etanólico de las hojas y corteza demostraron toxicidad sobre peces del género *Mollinesia* (Planter, 1989). La *carpaína* en dosis excesivas puede producir depresión cardíaca y paro en sístole (Catutani *et al.*, 1984).

La inhalación de *papaína* por perros, hámster y ratas con frecuencia provoca cuadros de enfisema pulmonar (Bardin *et al.*, 1978). El extracto pentánico de las semillas de *papaína* y su principal ingrediente, el *benzilisotiocianato*, pueden resultar citotóxicos (en altas

dosis) al aumentar la permeabilidad de las membranas celulares al ión calcio (Wilson *et al.*, 2002).

Contraindicaciones

Pacientes alérgicos a la *papaya* y con problemas de coagulación sanguínea. Los extractos de hojas no han documentado su total inocuidad durante el embarazo y lactancia. Los extractos acuosos de semillas así como el látex han demostrado producir úterocontractilidad y ser abortivos en animales (Cherian, 2000). El consumo de jugos y frutos de *papaya* no son recomendables durante el embarazo (Adebiyi *et al.*, 2002). La quimionucleólisis está contraindicada en el embarazo.

Interacciones medicamentosas

Los extractos de *papaya* pueden incrementar la actividad anticoagulante de la *warfarina*. A su vez, pueden disminuir el efecto reductor de drogas hipocolesterolémiantes.

Status legal

*L*a *papaya* se encuentra registrada por las Farmacopeas de Medicina Oriental (1969), Caribeña (1996), Francesa (IX^a Ed.), Indonesia (1965), Italiana (VIII^a Ed.), Filipina, Paraguaya (1944). (Germosén Robineau, 1996). Autorizada por los Ministerios de Salud de Bolivia (frutos) y Colombia (pulpa) (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Vanaclocha y Cañigueral, 2004).

Extracto Seco (5:1): Como eupéptico se recomiendan 300 mg, media hora antes de las comidas principales (máximo 1,5 g/día). Como antihelmíntico puede adicionarse 30 mg de cisteína. La *papaína*, en altas dosis (1500 mg/día) puede resultar útil como antiinflamatoria.

Referencias

- Abdelkafi S, Abousalham A, Fendri I, Ogata H, *et al.* Identification of a new phospholipase D in *Carica papaya* latex. Gene. 2012; 499(2):243-9.
- Abdullah M, Chai P, Loh C, Chong M, *et al.* *Carica papaya* increases regulatory T cells and reduces IFN-γ+ CD4+ T cells in healthy human subjects. Mol Nutr Food Res. 2011; 55: 803-6.
- Acuña L. El cultivo del mamón: *Carica papaya*. 2000. En: <http://www.inta.gov.ar/montecarlo/>
- Adebiyi A, Adaikan P, Prasad R. Papaya (*Carica papaya*) consumption is unsafe in pregnancy: fact or fable? Scientific evaluation of a common belief in some parts of Asia using a rat model. Br J Nutr. 2002; 88 (2):199-203.
- Adebiyi A, Ganeshan Adaikan P, Prasad R. Tocolytic and toxic activity of papaya seed extract on isolated rat uterus. Life Sci. 2003; 74: 581-592.
- Adebiyi A, Adaikan PG, Prasad R. Histaminergic effect of crude papaya latex on isolated guinea pig ileal strips. Phytomedicine. 2004; 11:65-70.
- Adetunji V, Salawu O. Efficacy of ethanolic leaf extracts of *Carica papaya* and *Terminalia catappa* as molluscicides

- against the snail intermediate hosts of schistosomiasis. *J Medicinal Plants Res.* 2010; 4(22): 2348-2352.
- Afzan A, Abdullah N, Halim S, Rashid B, et al. Repeated dose 28-days oral toxicity study of *Carica papaya* L. leaf extract in Sprague Dawley rats. *Molecules.* 2012; 17(4): 4326-42.
 - Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
 - Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular en Misiones (Argentina). En: Farmacobotánica y Farmacognosia (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998; 132.
 - Anuar N, Zahari S, Taib I, Rahman M. Effect of green and ripe *Carica papaya* epicarp extracts on wound healing and during pregnancy. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46: 2384-9.
 - Azarkan M, Wintjens R, Looze Y, Baeyens-Volant D. Detection of three wound-induced proteins in papaya latex. *Phytochemistry.* 2004; 65: 525-534.
 - Badin R et al. Papain in Pharmaceutical Enzymes. Gand (Belgium): D. Ruyssen & A. Lauwers, 1978.
 - Banchhor M, Saraf S. Potentiability of Papain as an Antiaging Agent in cosmetic formulation. *Phcog Rev* 2010; 2(4): 266-270.
 - Bennet B. Plants and people of the Amazonian rainforests. *BioScience.* 1992; 42: 599-607.
 - Cáceres A et al. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *Tramil VI. Guadalupe:* UAG/Enda-Caribe, 1992.
 - Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Ciudad de Guatemala: Ed. Universitaria, Univ. San Carlos, 1995.
 - Catutani T et al. Purification and properties of pectinesterase from papaya. *J Sci Food Agric.* 1984; 35: 1120-1127.
 - Chamorro G, Sastré P, Martínez E. Dominant lethal study of *Carica papaya* in male mice after long term treatment. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-232. 8-12 sept 2002. Barcelona, España.
 - Chang H, Huang G, Dong Y, Zhang W, et al. Morphologic observation of papaya on anoxic damaged cerebral neurocytes of therapeutic efficacy in vitro. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2003; 32 (3): 222-224, 227.
 - Chávez-Quintal P, González-Flores T, Rodríguez-Buenfil I, Gallegos-Tintoré S. Antifungal Activity in Ethanolic Extracts of *Carica papaya* L. cv. Maradol Leaves and Seeds. *Indian J Microbiol* 2011; 51(1):54-60.
 - Cherian T. Effect of papaya latex extract on gravid and non-gravid rat uterine preparations in vitro. *J Ethnopharmacol.* 2000; 70: 205-212.
 - Chinoy N, George S. Induction of functional sterility in male rats by low dose of *Carica papaya*. *Acta Eur Fertil.* 1983; 14: 425-432.
 - Dawkins G, Hewitt H, Wint Y, Obiefuna P, Wint B. Antibacterial effects of *Carica papaya* fruit on common wound organisms. *West Indian Med J.* 2003; 52 (4): 290-292.
 - Dharmarathna L, Wickramasinghe S, Waduge R, Rajapakse R, Kularatne S. Does *Carica papaya* leaf-extract increase the platelet count? An experimental study in a murine model. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013; 3(9):720-4.
 - Dnayak S, Pinto Pereira L, Maharaj D. Wound healing activity of *Carica papaya* L. in experimentally induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2007; 45: 739-43.
 - Duke J. Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton (FL): CRC Press, 1985.
 - Duke J, Atchley A. Handbook of proximate analysis tables of higher plants. Boca Raton (FL): CRC Press, 1989.
 - Einarson T et al. Chymopapain. *Drug Intell Clin Pharm.* 1980; 18: 560-568.
 - Ekanem A, Obiekezie A, Kloas W, Knopf K. Effects of crude extracts of *Mucuna pruriens* (Fabaceae) and *Carica papaya* (Caricaceae) against the protozoan fish parasite *Ichthyophthirius multifiliis*. *Parasitol Res.* 2004; 92(5):361-366.
 - Emeruwa A. Antibacterial substance from *Carica papaya* fruit extract. *J Nat Prod.* 1982; 45: 123-127.
 - Eno A, Owo O, Itam E, Konya R. Blood pressure depression by the fruit juice of *Carica papaya* (L.) in renal and DOCA-induced hypertension in the rat. *Phytotherapy Res.* 2000; 14: 235-239.
 - Ezike A, Akah P, Okoli C, Ezeuchenue N, Ezeugwu S. *Carica papaya* (Paw-Paw) unripe fruit may be beneficial in ulcer. *J Med Food.* 2009; 12: 1268-73.
 - Farnsworth N, Waller D. Current status of plant products reported to inhibit sperm. *Res Front Fertil Regul.* 1982; 2: 1-16.
 - García González M. Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Convenio Andres Bello (Colombia): Cáceres A (Ed.). CYTED, 2000.
 - Germosén Robineau L. Farmacopea caribeña. Tramil. 1 ed. Santo Domingo: Enda-Caribe, 1996.
 - Giordiani R, Siepaio M, Moulin Traffort J. Antifungal action of *Carica papaya* latex: isolation of fungal cell wall hydrolising enzymes. *Mycoses (Marseille).* 1991; 34: 469-477.
 - Glasby J. Dictionary of plants containing secondary metabolites. London: Taylor & Francis 1991.
 - Grandvaux J. *Carica papaya*, plante médicinale d'actualité. Thèse Pharmacie. Paris XI. Nº 6/86 1986.

- Gupta A, Wambebe C, Parsons D. Central and cardiovascular effects of the alcoholic extract of the leaves of *Carica papaya*. Int J Crude Drugs Res. 1990; 28: 257-266.
- Gurung S, Skalko-Basnet N. Wound healing properties of *Carica papaya* latex: in vivo evaluation in mice burn model. J Ethnopharmacol. 2009; 121: 338-41.
- Halim S, Abdulla N, Afzan A, Abdul Rashid A, Ismail Z. Study of acute toxicity of *Carica papaya* leaf extract in Sprague Dawley rats. J Medicinal Plants Res 2011; 5(xx): 1867-1872.
- Hewitt H, Whittle S, Lopez S, Bailey E, Weaver S. Topical use of papaya in chronic skin ulcer therapy in Jamaica. West Indian Med J. 2000; 49: 32-33.
- Hounzangbe-Adote M, Paolini V, Fouraste I, Moutairou K, Hoste H. In vitro effects of four tropical plants on three life-cycle stages of the parasitic nematode, *Haemonchus contortus*. Res Vet Sci. 2005; 78: 155-160.
- Indran M, Mahmood A, Kuppusamy U. Protective effect of *Carica papaya* L leaf extract against alcohol induced acute gastric damage and blood oxidative stress in rats. West Indian Med J. 2008; 57: 323-6.
- Jiménez-Coello M, Guzmán-Marín E, Ortega-Pacheco A, Pérez-Gutiérrez S, Acosta-Viana K. Assessment of the anti-protozoal activity of crude *Carica papaya* seed extract against *Trypanosoma cruzi*. Molecules. 2013; 18(10):12621-32.
- Joerin L, Kauschka M, Bonnländer B, Pischel I, Benedek B, Butterweck V. Ficus carica Leaf Extract Modulates the Lipid Profile of Rats Fed with a High-Fat Diet through an Increase of HDL-C. Phytother Res. 2013 Apr 22. doi: 10.1002/ptr.4994.
- Kamboj V. A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. Indian J Med Res. 1988; 4: 336-355.
- Kambu K et al. Antispasmodic activity of extracts proceeding of plant antidiarrheic traditional preparations used in Kinshasa, Zaire. Ann Pharm Fr. 1990; 48: 200-208.
- Kebebew Z, Shibeshi W. Evaluation of anxiolytic and sedative effects of 80% ethanolic *Carica papaya* L. (Caricaceae) pulp extract in mice. J Ethnopharmacol. 2013; 150(2):665-71.
- Kusemiju T, Noronha C, Okanlawon A. The effect of crude extract of the bark of *Carica papaya* on the seminiferous tubules of male Sprague-Dawley rats. Niger Postgrad Med J. 2002; 9: 205-209.
- Kusemiju T, Osinubi A, Noronha C, Okanlawon A. Effect of aqueous extract of the bark of *Carica papaya* on testicular histology in Sprague-Dawley rats. Nig Q J Hosp Med. 2010; 20: 133-7.
- Li Z, Wang Y, Shen W, Zhou P. Content determination of benzyl glucosinolate and anti-cancer activity of its hydrolysis product in *Carica papaya* L. Asian Pac J Trop Med. 2012; 5(3): 231-3.
- Lohiya N, Goyal R, Jayaprakash D, Sharma S, Ansari A. Induction of reversible antifertility with a crude ethanol extract of *Carica papaya* seeds in albino male rats. Intl J Pharmacog. 1992; 30: 308-320.
- Lohiya N, Manivannan B, Mishra P, Pathak N, et al. Chloroform extract of *Carica papaya* seeds induces long-term reversible azoospermia in langur monkey. Asian J Androl. 2002; 4: 17-26.
- Luoga W, Mansur F, Buttle D, Duce I, Garnett M, Lowe A, Behnke J. The relative anthelmintic efficacy of plant-derived cysteine proteinases on intestinal nematodes. J Helminthol. 2013; 31:1-10.
- Manivannan B, Mishra P, Pathak N, Sriram S, et al. Ultrastructural changes in the testis and epididymis of rats following treatment with the benzene chromatographic fraction of the chloroform extract of the seeds of *Carica papaya*. Phytotherapy Res. 2004; 18: 285-289.
- Maniyar Y, Bhixavatimath P. Antihyperglycemic and hypolipidemic activities of aqueous extract of *Carica papaya* Linn. leaves in alloxan-induced diabetic rats. J Ayurveda Integr Med. 2012; 3(2): 70-4.
- Mojica-Henshaw M, Francisco A, De Guzmán F, Tigno X. Possible immunomodulatory actions of *Carica papaya* seed extract. Clin Hemorheol Microcirc. 2003; 29: 219-229.
- Moneret Vautrin D et al. Allergy to chymopapain, value of predictive tests before chemonucleolysis. Ann Fr Anesth Reanim. 1985; 4: 313-315.
- Morton J. Fruits of warm climates. Greensboro (EEUU): Media Inc, 1987.
- Nayak B, Ramdeen R, Adogwa A, Ramsuhag A, Marshall J. Wound-healing potential of an ethanol extract of *Carica papaya* (Caricaceae) seeds. Int Wound J. Feb 1 2012. doi: 10.1111.
- Nkuo-Akenji T, Ndip R, McThomas A, Fru E. Anti-Salmonella activity of medicinal plants from Cameroon. Cent Afr J Med. 2001; 47: 155-158.
- Oboh G, Olabiyi A, Akinyemi A. Inhibitory effect of aqueous extract of different parts of unripe pawpaw (*Carica papaya*) fruit on Fe²⁺ induced oxidative stress in rat pancreas in vitro. Pharm Biol. 2013; 51(9):1165-74.
- Oderinde O, Noronha C, Oremosu A, Kusemiju T, Okanlawon O. Abortifacient properties of aqueous extract of *Carica papaya* (Linn) seeds on female Sprague-Dawley rats. Niger Postgrad Med J. 2002; 9: 95-98.
- Oduola T, Adeniyi F, Ogunyemi E, Bello I, et al. Toxicity studies on an unripe *Carica papaya* aqueous extract: biochemical and haematological effects in Wistar albino rats. J Medicinal Plants Res. 2007; 1 (1): 1-4.

- Okoko T, Ere D. Reduction of hydrogen peroxide-induced erythrocyte damage by *Carica papaya* leaf extract. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012; 2(6):449-53.
- Osato J, Santiago L, Remo G. Antimicrobial and antioxidant activities of unripe papaya. *Life Sci.* 1993; 53: 1383-1389.
- Owoyele B, Adebukola O, Funmilayo A, Soladoye A. Anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 168-73
- Pathak N, Mishra P, Manivannan B, Lohiya N. Sterility due to inhibition of sperm motility by oral administration of benzene chromatographic fraction of the chloroform extract of the seeds of *Carica papaya* in rats. *Phytomedicine.* 2000; 7: 325-333.
- Peris J, Stübing G, Vanaclocha B. *Fitoterapia aplicada.* 1 ed. Valencia (España): MICOF, 1995.
- Phillipson J, O'Neill M. Antimalarial and amoebicidal natural products. En: *Biologically Active Natural Products.* Oxford Science Pub, 1987.
- Planter P. *Obtención y aprovechamiento de extractos vegetales de la flora salvadoreña.* San Salvador: Universidad de El Salvador, 1989.
- Pousset J. *Plantes Medicinales Africaines.* Paris (France): ACCT, 1989; 156.
- Souza Brito A. Comunicación personal. Tramil III. La Habana (Cuba): Enda-Caribe/MINSAP, 1988.
- Rahmat A, Abu Bakar MF, Faezah N, Hambali Z. The effects of consumption of guava (*Psidium guajava*) or papaya (*Carica papaya*) on total antioxidant and lipid profile in normal male youth. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004; 13 (Suppl): S-106.
- Raj Kapoor B, Jayakar B, Kavimani S, Murugesh N. Effect of dried fruits of *Carica papaya* Linn on hepatotoxicity. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25: 1645-1646.
- Rojas N, Acosta S. Potential antitumor agents in aqueous extracts of Cuban plants. Part 1. *Revista Cubana de Farmacia.* 1980; 14: 69-73.
- Runnie I, Salleh M, Mohamed S, Head R, Abeywardena M. Vasorelaxation induced by common edible tropical plant extracts in isolated rat aorta and mesenteric vascular bed. *J Ethnopharmacol.* 2004; 92: 311-316.
- Schultes R, Raffauf R. *The Healing Forest.* Portland (Oregon): Discorides Press, 1990.
- Seigler D, Pauli G, Nahrstedt A, Leen R. Cyanogenic allosides and glucosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. *Phytochemistry.* 2002; 60: 873-882.
- Senthilvel P, Lavanya P, Kumar K, Swetha R, Anitha P, Bag S, Sarveswari S, Vijayakumar V, Ramaiah S, Anbarasu A. Flavonoid from *Carica papaya* inhibits NS2B-NS3 protease and prevents Dengue 2 viral assembly. *Bioinformation.* 2013; 9(18):889-95.
- Sripanidkulchai B, Wongpanich V, Laupattarakasem P, Suwansaksri J, Jirakulsomchok D. Diuretic effects of selected Thai indigenous medicinal plants in rats. *J Ethnopharmacol.* 2001; 75: 185-190.
- Subenthiran S, Choon TC, Cheong K, Thayan R, Teck M, Muniandy P, Afzan A, Abdullah N, Ismail Z. *Carica papaya* Leaves Juice Significantly Accelerates the Rate of Increase in Platelet Count among Patients with Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:616737.
- Thomaso O. Re-examination of the antimicrobial activities of *Xylopia aethiopica*, *Carica papaya*, *Ocimum gratissimum* and *Jathropa curcas*. *Fitoterapia.* 1989; 60: 147-155.
- Udo P, Kehinde A. Studies on antifertility effect of pawpaw seeds (*Carica papaya*) on the gonads of male albino rats. *Phytother Res.* 1999; 13: 226-228.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. *Fitoterapia: Vademécum de prescripción.* 4 ed. Barcelona: Masson, 2004.
- Vélez F, Valery de Vélez G. *Plantas alimenticias de Venezuela.* Caracas: Fundación Bigott, 1990.
- Wilson R, Kwan T, Kwan C, Sorger G. Effects of papaya seed extract and benzyl isothiocyanate on vascular contraction. *Life Sci.* 2002; 71: 497-507.
- Yasukawa K, Yamaguchi A, Arita J, Sakurai S, et al. Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytotherapy Res.* 1993; 7: 185-189.

Pasionaria

Nombre Científico: *Passiflora coerulea* L.

Familia: Passifloraceae.

Nombres populares:

Español: *pasiflora, pasionaria, granadilla* (Centroamérica, España).

Portugués: *maracuyá*.

Inglés: *passion flower, maypop*.

Otros: *mburucuyá* (Guaraní), *fleur de la passion, passiflore* (Francés), *passionskraut, assionsblume* (Alemán), *granadiglia o passiflora* (Italiano).



Resumen

La flor de la pasión (Passiflora coerulea - Passifloraceae) es una especie de origen latinoamericano. En la Argentina crece preferentemente en las provincias del noroeste, Mesopotamia, Córdoba y en la ribera del Plata. La infusión de las hojas y flores han sido utilizadas tradicionalmente para combatir los estados de ansiedad, tensión nerviosa e insomnio, aunque también se reportan otros usos. Acorde con las características etnomedicinales de esta especie, la mayoría de los estudios farmacológicos realizados con la pasionaria están vinculados a su efecto ansiolítico, destacando en segunda instancia la validación de su acción espasmolítica sobre músculo liso. Los resultados obtenidos indican que el flavonoide crisina sería el principal responsable de la acción sobre el S.N.C., ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA.

Summary

Passion flower (Passiflora coerulea - Passifloraceae) is a vine native to Latin America. In Argentina, this plant can be found growing in the Northeastern provinces, in the so-called "Mesopotamia" region, in Cordoba and in the Plate River proximities. The infusion of leaves and flowers has been used traditionally in the treatment of anxiety and insomnia, although several other medicinal uses have also been recognized for this plant. Based on the ethnomedical data, most pharmacological and chemical studies have focused on understanding the effects of the extracts on the CNS, although some efforts have also been made in order to validate the spasmolytic activity claimed for this plant. The results obtained suggest that the flavonoid chrysanthemic acid could be responsible for the anxiolytic activity described, mostly due to its structural similarity with other compounds that interact with GABA receptors.

Descripción botánica

Se trata de una enredadera arbustiva, de tallo glabro, provisto de zarcillos o aretes que le permiten trepar. Las hojas son alternas, de color verde oscuro en la cara superior y glauca en la inferior. Caracterizan por presentar una forma palmada con cinco digitaciones o lóbulos, de aspecto elíptico-lanceolado. Las flores, hermafroditas, son solitarias o aisladas, grandes, largamente pedunculadas, pudiendo alcanzar como máximo los 10 cm de diámetro. Presentan filamentos en la corona en cuatro series, siendo azules en el ápice, blancas en el centro y púrpuras en la base. La floración ocurre en primavera

y verano. El fruto, conocido en algunas regiones como *granadilla* o *tumbo*, es una baya ovoide, de 6 cm de largo, carnosa, color anaranjado por fuera y con endocarpio rojo comestible. Las semillas, de aspecto gelatinoso, son muy aromatizantes lo cual se aprovecha para sazonar comidas y sobretodo ensaladas (Gupta, 1995; Lahitte *et al.*, 1998).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Passifloraceae está comprendida por doce géneros con unas 600 especies originarias de regiones tropicales y subtropicales de América y África. Al género *Passiflora* pertenecen alrededor de 400 espe-

cies, la gran mayoría americanas, que habitan desde Centroamérica hasta Argentina, país éste en donde existirían alrededor de 18 especies, algunas nativas y otras exóticas. Requiere terrenos fértiles y soleados. En Europa fue introducida desde Brasil en el siglo XVII. En Argentina, *Passiflora coerulea* (en peligro de extinción) crece preferentemente en las provincias del noroeste, Mesopotamia, Córdoba y en la ribera del Plata (especialmente en la zona del delta), mientras que *Passiflora mooreana* lo hace en el sur de Bolivia, Paraguay y norte de Argentina, hasta Córdoba (Ragonese y Milano, 1984; Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

La *pasionaria* requiere suelo arenoso o arcilloso, con un pH de 5,5 a 6,5. Es tolerante a suelos salinos, bien drenados y con buena humedad, con un contenido de materia orgánica de alrededor del 4%. En cuanto al riego, el sustrato en el que desarrolla la planta debe hallarse húmedo, pero no inundado. Lo ideal es realizar riegos frecuentes de corta duración. Para su desarrollo es necesario que estén a pleno sol, con una temperatura entre templada y cálida (21 a 24°C). Resiste bien el frío no prolongado, aunque se muestra sensible a las heladas y a los vientos fuertes. La abundancia de la floración, y de la biomasa, es dependiente de la cantidad de luz que recibe la planta, motivo para ubicar el cultivo en lugares no sombreados. Se puede multiplicar por semillas y por estacas del tallo o de la raíz, de 15 cm de longitud; en el primer caso se hacen semilleros en los que se ha observado la germinación entre 10 y 19 días después de la siembra. Conviene realizar un vivero y trasladar las plantitas obtenidas al lugar definitivo cuando alcanzan unos 10-15 cm de altura, alrededor de los 2 meses de germinadas. La mejor época para iniciar los trabajos es de fines de invierno a principios de primavera. Es importante partir de ejemplares seleccionados.

Se pueden ubicar las plántulas en hileras a 3 m de distancia y 1,5 m entre plantas; en cada hilera se colocan dos postes de 2 m de altura y entre ellos se tensan alambres, en número de 3-5 para la sujeción de las plantas. También puede agregarse otro que forme una letra "T" con el anterior, con 3 a 5 alambres lisos en la parte horizontal de la "T". Es conveniente proveer a la planta de una guía, hilo, estaca, etc., hasta que alcance los alambres que la sostendrán definitivamente. Cuando la multiplicación es por medio de estacas, se plantan a surco corrido, es decir, colocando una a continuación de otras, ocurriendo la brotación a los 15 días de plantadas, aproximadamente.

Es importante mantener el cultivo limpio de malezas. Otras labores importantes son: poda de forma-

ción, fertilización y riego en los casos en que sean necesarios. La fertilización, al inicio del cultivo, requiere una buena provisión de nitrógeno, fósforo, potasio, azufre y magnesio. Esta labor debe realizarse a una distancia mínima de 30 cm del tallo. Es muy importante conocer que el exceso de nitrógeno puede hacer caer prematuramente el fruto. Una o dos veces por año debe adicionarse al suelo 5-10 kg por planta de materia orgánica bien descompuesta. Durante el período vegetativo se pueden realizar 1-2 cortes a toda la masa vegetal; el primero a los 3 meses del trasplante o alrededor de los 6 meses de la plantación de las estacas y el otro 2 meses después, o solo 1 corte antes de la temporadas invernal. La época de cosecha comienza cuando abren las primeras flores, generalmente hacia el fin de la primavera. Se cortan las ramas que se ponen a la sombra hasta que sequen y después se clasifican, seleccionan y envasan; el secado también puede realizarse en forma mecánica cuando las condiciones climáticas no sean las adecuadas para el secado natural. El rendimiento aproximado es de 2 t/Ha de droga seca. La reducción de material fresco es en proporción de 5:1. (Herbotecnia, 2005; Roitman, 2005).

Parte utilizada

Las sumidades aéreas tanto en floración como en fructificación. Ocasionalmente se emplea la raíz.

Adulterantes

Se ha informado acerca de adulteraciones de *P. coerulea* comercializada en algunas herboristerías de Argentina por una enredadera que crece en la provincia de Santa Fe, conocida como *Cucurbitella aspertata* (Gill.) Walp., la cual no sería medicinal y difiere en sus caracteres morfológicos y anatómicos, a pesar de algunas similitudes. La presencia de los principales componentes se determina por análisis de cromatografía de capa (Gatusso *et al.*, 1996). Por el contrario, en EE.UU, *P. incarnata* se adultera con *P. coerulea* o con *P. edulis*. La adulteración se detecta debido a que estas dos últimas carecen de pelos unicelulares (abundantes en *P. incarnata*). Por su parte, *P. coerulea* presenta tallo de sección pentagonal con ángulos redondeados, nectarios extraflorales pedunculados, pétalos azules, semillas pequeñas y oscuras (Cañigueral *et al.*, 1998).

Historia

La denominación de *pasionaria* le fue conferida por los sacerdotes españoles de Sudamérica y hace referencia al aspecto que presentaban los arreglos florales hechos con su flor que asemejaban «la pasión de Jesucristo»: Los tres estigmas centrales representaban los tres clavos que soportó Jesús en la

Cruz; en las cinco anteras estarían representadas las cinco llagas o heridas; el cerco de filamentos púrpura por encima de los estambres asemejaba la corona de espinas; los diez sépalos simbolizaban a los diez apóstoles (sin Judas ni Pedro) y finalmente los zarzillos representaban a los látigos con los cuales flagelaron el cuerpo de Jesucristo. (Alonso, 2004).

El nombre específico *coerulea* deriva del latín y significa “azulado” o “azul oscuro”. Esta planta fue muy importante para los nativos americanos, ya que sus frutos tenían un gran valor económico como moneda de intercambio con otros pueblos. Pedro Ordóñez de Cevallos, en la obra «*El Clérigo Agradecido*» que data de 1691, relataba: «... es absolutamente la mejor fruta del mundo y comiéndola, sale un olor a almizcle por las narices y un sabor mejor que nuestras granadas...». (Gupta, 1995).

En 1867, comienzan a realizarse los primeros estudios con la especie emparentada *Passiflora incarnata*, llamando la atención su potencial sedativo y antiespasmódico. A partir de allí, fue recomendada como sedante no narcótico y digestivo en el *New Orleans Medical Journal* de los Estados Unidos. Este empleo fue popularizado en Europa, más precisamente durante la Primera Guerra Mundial, como tratamiento de la angustia de guerra. Teniendo en cuenta estas investigaciones, en la década del 80' se inician los estudios con *P. coerulea*, hallándose también actividad ansiolítica (Mandrile y Bongiorno, 1991; Van Ginkel, 1997).

Usos etnomedicinales

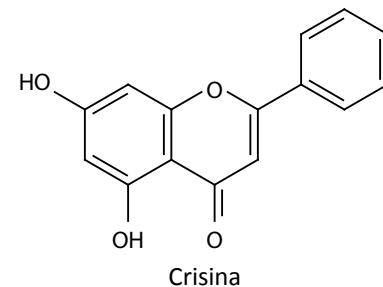
La infusión de las hojas y flores de *P. coerulea* al 1%, han sido utilizadas tradicionalmente para combatir los estados de ansiedad, tensión nerviosa e insomnio. También se reportan otros usos: diurético (parte aérea y frutos), espasmolítico (parte aérea), eupéptico (decocción del fruto), antihelmíntico (hoja o raíz), regulador del ciclo menstrual (raíz), anticonceptivo (raíz), antiictérico (frutos u hojas), antiescorbútico (frutos), antiinfeccioso urinario (frutos), antitusivo y antiasmático (parte aérea). Con esta última actividad es muy empleada en Brasil. La *pasiflora* puede mezclarse con *melisa*, *tilo*, *kava* o *valeriana* en casos de insomnio, y con *Crataegus oxyacantha* (*espino albar*) cuando aparecen palpitaciones y taquicardia (Alonso Paz *et al.*, 1992; Lahitte *et al.*, 1998; Gupta, 1995).

Otros usos

Los frutos crudos o cocidos son comestibles, preparándose a partir de ellos, jarabes, mermeladas, pucheros y jaleas. Estos mismos frutos pueden ser utilizados como forraje para aves o cerdos de corral (Alonso, 2004).

Composición química

Partes aéreas: los alcaloides indólicos *harmano*, *pasiflorina*, *harmina*, *harmalol* y *harmalina* (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1991). El alcaloide *harmano* (mayoritario) contiene un núcleo indólico y piridínico. En la mayoría de los ejemplares los alcaloides sólo se presentan a través de trazas (menos de 0,01 ppm) (Sorarú y Bandoni, 1978). También se hallaron flavonoides, en especial *crisina* (5,7-dihidroxiflavona), *isovitexina*, *homoorientina*, *vitexina-3-ramnósido* e *isoorientina* (Medina *et al.*, 1990; Pereira *et al.*, 2004; Áquila *et al.*, 2005). Al respecto, se han desarrollado técnica de control de calidad por TLC y HPLC para la determinación de flavonoides (Áquila *et al.*, 2005). Otros componentes hallados incluyen el *maltol* (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1991) y los cianoglicósidos *ginocardina*, *volkenina*, *epitetrafilina B* y *tetrafilina B* (Seigler *et al.*, 1979).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La mayoría de los estudios farmacológicos realizados con la *pasionaria* están vinculados a su efecto ansiolítico, destacando en segunda instancia su acción espasmolítica sobre el músculo liso.

Actividad ansiolítica: El efecto sedante atribuido a esta planta por la medicina popular no tuvo suficiente aval científico hasta fines de la década del 60' y principios del 70', a pesar de que Pares en 1867 y posteriormente Stapleton, habían señalado este efecto en gran cantidad de pacientes. Uno de los primeros estudios farmacológicos dan cuenta de que la administración de partes aéreas molidas de *P. coerulea* en dosis de 150 mg/k vía i.p. produce en el ratón una marcada disminución de su actividad espontánea respecto a los controles (Boissier *et al.*, 1972). De acuerdo a experiencias clínicas observadas con la especie *P. incarnata*, en principio se creyó que la actividad tranquilizante se debía a la acción de los alcaloides, pero estudios posteriores demostraron que los mismos (en especial el *harmano*) presentan una acción estimulante del SNC, ya que pue-

den inhibir a la enzima mono-amino-oxidasa (MAO) e interaccionar con los receptores GABA para las benzodiacepinas (Lutomski *et al.*, 1975).

Más tarde se investigó la acción conjunta de la fracción flavónica y el alcaloide *harmano*, como copartícipes del efecto sedativo de la *pasiflora*, sin llegar a establecerse conclusiones definitorias. Sin embargo, a partir de la década del 80' comienzan a conocerse en mayor profundidad los derivados de flavonoides, y se demostró que los aquellos presentes en *P. edulis* y *P. incarnata* y administrados por vía oral a ratas, potencian la acción del hexobarbital, prolongando así el tiempo de sueño y disminuyendo notoriamente la motilidad, sin provocar inordinación motriz ni efectos miorrelajatorios (Della Logia *et al.*, 1981; Speroniet *et al.*, 1988). Incluso la administración del extracto acuoso de las hojas de *P. edulis* y *P. incarnata* a ratones que previamente habían recibido pentobarbital, potenció los efectos de éste, lo cual es típico en las sustancias depresoras del S.N.C. (Maluf, 1988; Soulimani *et al.*, 1997).

Los resultados hasta aquí presentados condujeron a realizar los estudios farmacológicos con la especie *P. coerulea*, demostrándose actividad depresora en ratas tras la administración de partes aéreas molidas por vía i.p., y observándose un descenso significativo de la temperatura rectal de manera dosis-dependiente (Laguna *et al.*, 1993). El suministro oral a ratas del extracto crudo total de partes aéreas indujo a cambios de comportamiento frente a un grupo de ratas control, evidenciado por una menor reacción en un rolo en movimiento, en el test de campo abierto y en el test de aprendizaje de evitación activa frente a shock eléctrico en patas (Rodríguez *et al.*, 1992). A su vez, el extracto hidroalcohólico de *P. coerulea*, en dosis de 400 g/k, produjo un efecto ansiolítico en ratas (Soulimani *et al.*, 1997) al igual que el extracto etanólico en dosis oral de 0,5 ml/100 g (Olavarría, 1999). La combinación de las infusiones de *Melissa officinalis* y *P. coerulea* produjo efectos antiestrés en ratas sometidas a inmovilización forzada, evidenciado por bajos niveles de corticosterona en plasma (Feliú Hemmelmann *et al.*, 2013).

A efectos de identificar los principios activos, se determinó que el flavonoide *crisina* sería el principal responsable, ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA-A. El mecanismo de acción estaría dado por un desplazamiento del ligando para el *flunitrazepam*. De esta manera ejercería un efecto ansiolítico similar al del *diazepam*, aunque diez veces menor, no ejerciendo acciones miorrelajantes ni sedación (Wolfman *et al.*, 1994; Paladini, 1996).

Es interesante destacar que esta afinidad por el receptor GABA-A es compartida por el flavonoide

apigenina, presente en *Matricaria chamomilla*. Al respecto, ambos flavonoides por vía i.p., en una pequeña dosis de 25 mg/k, demostraron una reducción equitativa de la actividad locomotriz en ratas. Mientras la *crisina* exhibe un claro efecto ansiolítico en dosis de 1 mg/k i.v., la *apigenina* a igual dosis no lo hace. El efecto ansiolítico de la *crisina* puede ser bloqueado por el antagonista benzodiacepínico *flumazenil* (Zanolí *et al.*, 2000).

Estudios posteriores en ratas demostraron que la introducción de un átomo electronegativo en el núcleo flavónico de la *crisina* (por ejemplo *6-bromoflavona* o *bromo-3-nitroflavona*), incrementa su efecto ansiolítico entre 30 y 100 veces respecto al exhibido por *diazepam* (Wasowski *et al.*, 1997; Marder *et al.*, 1997). Por otra parte, la *crisina* tendría efectos anticonvulsivantes, los cuales estarían relacionados con los receptores cerebrales benzodiacepínicos, inhibiendo la actividad tónico-clónica del *pentiletentetrazol* (Medina *et al.*, 1990). Un estudio más reciente demostró que la *crisina* suministrada por vía intraperitoneal (10, 25, 50, 75, 100 mg/kg) y oral (75 mg/kg) induce hiperalgesia en ratones. El efecto antagonista observado tras el suministro de algunos agentes bloqueadores de los receptores GABA-A como el *flumazenil* y la *bicuculina* sugiere que la acción estaría dada por un bloqueo en la actividad de los receptores benzodiacepínicos en cuestión (Zhai *et al.*, 2008). Ensayos previos con extractos de *P. coerulea* demostraron aumento en la latencia de aparición de convulsiones en ratas tras inducción con *pentiletentetrazol* a dosis de 100 mg/k vía i.p. (Boissier *et al.*, 1972).

Finalmente, vale la pena destacar que la *pasionaria* presenta la cualidad de generar un sueño similar al fisiológico acompañado de un despertar rápido, sin embotamiento o borrachera matinal. Suele sinergizarse con *valeriana*, *lúpulo*, *melisa* o *tilo* en casos de insomnio (Von Eiff, 1994).

Acción espasmolítica: Luego de la administración de extractos de *pasionaria* en ratones y ratas se produce una marcada disminución en el número de micciones y defecaciones, lo cual sugiere un posible efecto anticolinérgico o relajante directo de la musculatura lisa visceral, donde podrían tener ingrencia las fracciones flavónicas (Harborne, 1994). La actividad espasmolítica ya había sido señalada en 1939 por G. Borgartti, quien había observado que el extracto de *pasiflora* provocaba una disminución en el tono y frecuencia de las contracciones peristálticas del intestino aislado del conejo, de manera similar a la *papaverina* (Alonso, 2004).

Otras actividades de interés: Diversos estudios rea-

lizados con diferentes extractos de *pasionarias* de Argentina han revelado su ineficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993; Pérez y Anesini, 1994). El suministro tópico de una tintura de *P. coerulea* demostró similares resultados al nitrato de econazol en casos de pie de atleta. No obstante, al tratarse de una pequeña muestra de pacientes, se requerirán mayores estudios para confirmar el resultado (Vicente *et al.*, 1997). El suministro de *crisina* (1 mg/kg) a ratas macho incrementó la libido y el potencial fertilizante del esperma. En parte esta actividad estaría relacionada a una inhibición sobre la enzima aromatasa (Dhawan *et al.*, 2002).

Toxicología - Efectos adversos

Los estudios realizados en animales y en humanos indican que el uso de *pasionaria* sería inocuo desde el punto de vista medicinal, como se describe a continuación:

Estudios en animales: Pruebas de toxicidad aguda en roedores, por vía intraperitoneal, determinaron que una dosis de 500 mg/k de extracto seco de *P. coerulea* no provoca cambios significativos en el comportamiento normal del animal. Pruebas de toxicidad subaguda realizadas con el polvo de las partes aéreas sobre un grupo de animales recién destetados (30 días) mezclado con su alimento diario a lo largo de 45 días, no demostró ningún cambio macroscópico en los órganos tras la autopsia (Lab. Gaultier, 1992).

Otro estudio realizado con *P. coerulea* en ratas a las que se les suministró un extracto en dosis equivalente al consumo diario de un adulto humano durante 15, 30 y 90 días, demostró la ausencia de cambios significativos en cuanto al peso corporal, peso hepático y cerebral, volumen de líquido corporal y comida ingerida (Zacchino *et al.*, 1997). Estudios teratogénicos efectuados con la planta entera en ratones a los cuales se les administró una dosis de 100 mg/k vía oral durante todo el período de preñez, no evidenció diferencias significativas con el número de crías del grupo control. Tampoco evidenciaron cambios o trastornos al nacer y en su posterior crecimiento (Álvarez *et al.*, 1990).

Se calculó la DL₅₀ del alcaloide *harmano* administrado en ratones por vía endovenosa, en 0,04 g/k, observándose en los animales temblores, convulsiones y paro respiratorio. En tanto la DL₅₀ por vía oral se estimó en 0,15 g/k. Por vía intraperitoneal se observa, en dosis de 0,01 g/k, una actividad depresora del SNC; y en dosis de 0,05 g/k, la aparición de parálisis y convulsiones (Gupta, 1995).

Estudios en humanos: Por lo general la *pasionaria* es muy bien tolerada. Según la American Herbal Products Association estaría catalogada en Clase 1, es decir, especie de uso medicinal seguro cuando se administra en dosis apropiadas (Mc Guffin *et al.*, 1997). Sin embargo dosis muy altas pueden provocar náuseas y vómitos (por su sabor amargo), cefaleas, taquicardias, disminución del tiempo de reacción frente a estímulos externos, y en casos extremos convulsiones y paro respiratorio (Pronczuc *et al.*, 1988; Ragonese y Milano, 1984).

El tiempo de toma continua no debe pasar de los tres meses. A pesar de tener actividad sobre el S.N.C., su consumo no causa dependencia física. Cabe señalar que algunos de los alcaloides derivados de la β-carbolina presentan acción alucinógena (Gupta, 1995), sobretodo cuando son fumados como cigarrillos (Griffith, 1995). Si bien se han aislado de esta especie algunos glicósidos cianogenéticos, los mismos no han reportado casos de toxicidad debido a su escaso tenor y por encontrarse en partes que no constituyen la droga oficial (hoja, cáscara del fruto y semillas). Asimismo se inactivan durante la preparación de la tisana (Seigler *et al.*, 1979).

Contraindicaciones

No se recomienda el uso de *pasionaria* en niños o durante el embarazo y lactancia. En caso de embarazo, el *harmano* ha demostrado ser una sustancia estimulante uterina en animales (Farnsworth *et al.*, 1975). Sin embargo, mujeres en estado de gravedad que por desconocimiento tomaron *pasionaria* como medicación sedante, no presentaron abortos ni aceleramiento del parto (Alonso, 2004).

Interacciones medicamentosas

Dosis altas de *pasiflora* pueden potenciar fármacos inhibidores de la *monoamino-oxidasa* (Newall *et al.*, 1996). La presencia de *alcaloides indólicos* puede potenciar el efecto de barbitúricos hipnótico-sedantes y de *morfina*. Puede haber potencialización de efectos con el uso concomitante de alcohol o antihistamínicos. Asimismo, existe la posibilidad de bloqueo parcial de la acción de las anfetaminas y competencia con fármacos ansiolíticos de síntesis (Newall y Phillipson, 2000).

Status legal

En la Argentina, tanto la *Passiflora coerulea* la *P. incarnata* (planta entera) se encuentran dentro del listado de especies aprobadas para uso humano correspondientes al anexo III, Resolución ANMAT 2673/99.

Formas galénicas

Hay que tener en cuenta que por lo general, las presentaciones líquidas a partir de extractos son poco estables (González Ortega y Schmidt, 1995).

Infusión o Decocción: Al 1%. Tomar 50-200 ml/día. Por ejemplo, se puede preparar una decocción con 2 g (equiv. a una cuchara de té) de droga finamente cortada. Filtrar a los 5-10 minutos. Tomar: 2-3 tisanas al día (Alonso Paz *et al.*, 1992). De acuerdo con

Lorenzi y Matos (2003), para eliminar todo vestigio de ácido cianhídrico, el cocimiento de las hojas debe ser prolongado. En tratamientos de insomnio aconsejan colocar 6-10 g de hojas frescas o 3-5 g de hojas secas en 150 cc de agua. Hervir 5-10 minutos. Tomar una taza a la noche, antes de acostarse.

Tintura: (1:5 ó 1:8) en alcohol (45%). Dosificación: 0,5 a 2 ml, 3- 4 veces al día (Newall *et al.*, 1996; Van Ginkel, 1997).

Referencias

- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferrerira F. Yuyos. Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Álvarez R *et al.* Ensayo de viabilidad de altas dosis de extractos de plantas medicinales argentinas en animales de laboratorio. Acta Farm Bonaerense 1990; 9: 29-39.
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 119-128.
- Áquila S, Confort P, Spegazzini E, Volonté M, Debenedetti S. Determinación de flavonoides de *Passiflora coerulea* por TLC y HPLC para su control de calidad. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005.
- Boissier J, Simon P, Zaczincka M, Fichelle J. Etude psychopharmacologique d'une nouvelle substance psychotrope. Thérapie. 1972; 27: 325-338.
- Cañigueral S, Vila R, Wichtl M. Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana. Barcelona: OEMF Intern, 1998.
- Della Logia R, Tubaro A, Redaelli C. Valutazione dell'attività sul SNC del topo di alcuni estratti vegetali e di una loro associazione. Riv Neurol. 1981; 51: 297-310.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Beneficial effects of chrysin and benzoflavone on virility in 2-year-old male rats. J Med Food. 2002; 5: 43-48.
- Farnsworth N, Bingel A, Cordell G, Crane F, Fong H. Potential value of plants as sources of new antifertility agents. J Pharm Sci. 1975; 64: 535-598.
- Feliú-Hemmelmann K, Monsalve F, Rivera C. Melissa officinalis and Passiflora caerulea infusion as physiological stress decreaser. Int J Clin Exp Med. 2013 Jun 26;6(6):444-51.
- Gatusso S, Di Sazio O, Mc Cargo J, Gatusso M. *Passiflora coerulea* and its adulterator *Cucurbitella asperata*. Fitoterapia. 1996; 67: 537-544.
- González Ortega G, Schmidt P. Stability studies on dried extracts of passion flower. STP Pharma Sciences. 1995; 5: 385-389.
- Griffith V. The Vitamine Fact File. Diamond Press, 1995.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Convenio Andres Bello(Colombia): CYTED. UNESCO, 1995.
- Harborne J. The Flavonoids: Advances in Research Since 1986. London: Chapman & Hall, 1994.
- Herbotecnia. Datos sobre cultivo de *Passiflora coerulea*. 2005. www.herbotechnia.com.ar/autoctona.html 03/03/2005.
- Lab. Gaultier. Dpto. de Fitoterapia. Investigación Fitoquímica y Farmacológica de Productos Naturales. Montevideo: Uruguay, 1992.
- Laguna M *et al.* Effects of extracts of *Tetraselmis suecica* and *Isochrysis galbana* on the SNC. Planta Med. 1995; 59: 207-214.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, *et al.* Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2003.
- Lutomski J, Molek B, Ribacka L. Pharmacological investigation of the raw materials from *Passiflora* genus. Planta Med. 1975; 27: 112-121.
- Maluf E, Barros H, Frochtengarten M, Benti R, Leite J. Availação do efeito hipnótico - sedativo e da toxicidade de

- Passiflora edulis em ratos e humanos. X Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. SP. 1988.
- Mandrile E, Bongiorno de Pfrter. *Passiflora coerulea* (pasionaria). Bifase 1991; 6: 2-10.
 - Marder M, Wasowski C, Viola H. Anxiolytic flavonoids are ligands for the GABA - A receptor. Part II. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Nov 1997. Abstract P-310.
 - Mc Guffin M, Hobbs Ch, Upton R, Goldberg A. Botanical Safety Handbook. Boca Raton: CRC Press, 1997.
 - Medina J, Paladini A, Wolfman C, de Stein M, et al. *Chrysin*. A naturally occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. Biochem Pharmacol. 1990; 40: 2227-2231.
 - Newall C, Phillipson D, Anderson L. Herbal Medicine. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
 - Newall C, Phillipson D. Interacciones entre Hierbas y Medicamentos. Fitociencia. 2000; 3: 29-31.
 - Olavarria A, Ahumada F, Moreira M, Briones F. Actividad de extractos etanólicos de *P. incarnata* y *P. coerulea* en la conducta de ratas. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Santiago, Chile, 1999.
 - Paladini A. Cómo se descubre o inventa un medicamento. Ciencia Hoy. 1996; 6: 32-43.
 - Pereira C, Yariwake J, Lancas F, Wauters J, et al. A HPLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. coerulea* and comparison with HPLC method. Phytochem Anal. 2004; 15: 241-248.
 - Pérez C, Anesini C. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by Argentinian medicinal plants. Fitoterapia. 1994; 65: 169-172.
 - Pronczuk J, Laguardia A. Plantas silvestres y de cultivo. Riesgo de intoxicación para el hombre. Montevideo: Universidad de la República. División Publicaciones y Ediciones, 1988.
 - Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. En: Kugler WF. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería (8-2). Buenos Aires: Acme, 1984.
 - Rodríguez G et al. Exposición de animales de laboratorio a extractos de *Passiflora coerulea*. IV Simposio de Farmacobotánica. Resumen. Citado en: Rev Plantas medicinales para la Salud. 1992; 8: 16-17
 - Roitman G. Cátedra de Jardinería de la Facultad de Agronomía de la UBA. Rev Viva. 27 feb 2005.
 - Seigler D, Coussio J, Rondina V. Investigations of cianogenic plants from Argentina. J Nat Prod. 1979; 42: 179-182.
 - Sorarú S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular. Buenos Aires: Albatros, 1978.
 - Soulimani R, Younos Ch, Jarmouni S. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid derivatives and maltol in the mouse. J Ethnopharmacol. 1997; 57: 11-20.
 - Speroni E, Minghetti A. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. Planta Med. 1988; 54: 488-491.
 - Van Ginkel A. Monografía: Passiflora. Fitomédica. 1997; 8: 70-81.
 - Vicente C, Costaguta M, Argain A. Monografía del Mburucuyá. Plantas medicinales para la Salud. 1997; 8: 16-19.
 - Von Eiff M et al. Artículo. Acta Therap. 1994; 20: 47.
 - Wannmacher L, Fuchs F, Paoli C, Gianlupi A. Plants employed in the treatment of anxiety and insomnia. Fitoterapia. 1990; 61: 445-447.
 - Wasowski C, Marder M, Viola H, Wolfman C. Anxiolytic flavonoids are ligands for the GABA – A receptor. Part I. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 15-20 nov 1997. Abstract P-309.
 - Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina J. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. Pharmacol Biochem Behav. 1994; 47: 1-4.
 - Zacchino S, Rodríguez G, Pennaghioni P, Flores S. Preliminary toxicological study in rats of *Passiflora coerulea* extracts. Fitoterapia. 1997; 68: 265-271.
 - Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterization of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia. 2000; 71: S117-S123.
 - Zhai K, Hu L, Chen J, Fu CY, Chen Q. Chrysin induces hyperalgesia via the GABAA receptor in mice. Planta Med. 2008; 74: 1229-34.

Peperina

Nombre Científico: *Minthostachys mollis* (H.B.K.) Gris.

Sinonimias: *Minthostachys verticillata* Griseb.

Familia: Lamiaceae.

Nombres populares:

Español: *peperina, peperita, piperina, martin muña* (Bolivia), *burrito* (Paraguay), *muña, poleo silvestre, tipo, tipillo* (Perú, Ecuador), *oreganote* (Venezuela).

Portugués: *peperina*.



Resumen

La peperina (*Minthostachys mollis* – Lamiaceae) es originaria de las zonas templadas de Sudamérica, y en Argentina crece en la provincia de Córdoba y en menor medida en el noroeste. Las hojas y sumidades de peperina son muy empleadas en forma de infusión como eupéptico, antiespasmódico y antidiarreico. En el resto de Sudamérica tiene empleo como digestivo eupéptico y, debido a la composición de su aceite esencial, como antimicrobiano de amplio espectro. Los estudios farmacológicos realizados hasta la fecha se han concentrado en la acción antimicrobiana, antiviral, digestiva e insecticida del aceite esencial y los extractos.

Summary

Peperina (*Minthostachys mollis* – Lamiaceae) is a common herb that grows in the temperate regions of South America. In Argentina peperina can be found in the areas of Cordoba and to a lesser extend in the Northwestern region. The infusion of the leaves and flowers is used as a eupeptic, antispasmodic and antidiarrheic agent, and in other parts of the continent as a digestive and antimicrobial agent, this latter activity mostly due to the particular composition of the essential oil. To date, most pharmacological studies have focused on the antimicrobial, antiviral, digestive and insecticidal properties of the extracts and the essential oil.

Descripción botánica

Sub-arbusto aromático, caracterizado por presentar una altura variable entre 0,30 - 2 metros; tallos cuadrangulares pubescentes muy ramificados; hojas ovadas, obtusas, con bordes festoneados y 1-5 cm de largo; y flores pequeñas blanquecinas ubicadas densamente en las axilas de las hojas, que hacen su aparición en verano. El fruto está compuesto por 4 núcules lisas (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1985)

Sur crece entre los 700 y los 1.500 metros en selva transicional, hasta el centro de Argentina (Bandoni, 2003). La recolección desmedida e irracional de esta especie en las zonas serranas de Argentina para la elaboración de bebidas aperitivas amargas ha puesto a esta hierba en peligro de extinción (Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

Las especificaciones para el cultivo de peperina se encuentran descriptas en Herbotecnia (2005), y la información se transcribe a continuación:

Reproducción: Se puede realizar por semillas, división de matas y esquejes. Para la reproducción por semillas, las ramas fructificadas recogidas al final del ciclo vegetativo, son sacudidas sobre macetas o canteros, haciendo caer sus semillas sobre el terreno.

Distribución geográfica - Ecología

La peperina es originaria de las zonas templadas y soleadas de Sudamérica (Colombia, Venezuela, Brasil, Ecuador, Perú, Bolivia y Argentina). En Argentina crece en la provincia de Córdoba y en menor medida en San Luis, Tucumán, Catamarca, Salta y Jujuy. Se encuentra silvestre en suelos ligeros, arenoso-arcillosos y levemente alcalinos. En América del

no. Es un método sencillo y práctico para ese tipo de producción. Este mismo método puede ser usado para la obtención de plantines. La reproducción por división de matas se hace en otoño, y se plantan en vivero, para ser llevadas al terreno definitivo a principios de primavera.

Espaciamiento: Una densidad de plantación de 35 a 50 mil plantas por hectáreas, adecuando las distancias a las maquinarias disponibles y la fertilidad del suelo. Por lo general se tiende a realizar el cultivo en filas distanciadas alrededor de 1,00 metro o mayores.

Cuidados culturales: En conveniente efectuar riegos desde el inicio de la primavera y proveerle de sombra hacia el verano. Los cuidados posteriores a la plantación se reducirán a carpidas, deshierbes, aporque y control de hormigas. Una plantación puede mantenerse en producción de tres a cuatro años, después es preciso renovarla. Tratándose de una especie que recientemente ha entrado en cultivo, las labores, la fertilización, y la lucha contra plagas y enfermedades, así como el manejo en general, deben ser estudiados y ensayados en cada caso.

Cosecha y poscosecha: Para la obtención de hoja seca, se realiza cuando la planta está en prefloración o a comienzos de floración. Se las cortará varios centímetros sobre el nivel del suelo. Para la obtención de esencia, se hará cuando las plantas alcancen la floración plena; es decir cuando el 50% de las flores están abiertas. Una vez realizado el corte de la planta, se la deseche para eliminar suficiente humedad que facilite su conservación. Las plantas frescas se pueden secar naturalmente o con calor artificial. En el primer caso se puede hacer al aire libre o bajo techo, según las condiciones ambientales de la zona, las comodidades de que se disponga y la presentación que se desea conseguir del producto. La desecación al aire libre se hace extendiendo las plantas sobre esteras, bastidores, catres especiales, suelo firme de materiales, etc., debe tenerse la precaución de proteger el material de la acción de la humedad y el rocío, lluvia, etc. que pueden oscurecerlo o desmejorarlo. Es conveniente que sea realizado a la sombra.

Parte utilizada

Hojas y sumidades floridas desecadas.

Adulteraciones

Existen confusiones en la identificación del producto que se vende en algunas herboristerías y dietéticas de Argentina. Frecuentemente se ofrece la hierba

como *menta piperina*, lo cual puede traer confusiones con *Mentha x piperita* o incluso con *Mentha pulegium*. El análisis micrográfico permite identificar correctamente cada uno de estas especies (Romio y Gurni, 2001; Farías y Brutti, 1998).

Historia

La *peperina* fue y sigue siendo una planta muy empleada por las comunidades nativas y campesinados de Sudamérica. Fue descripta por vez primera en el siglo XVII como una planta semejante al *orégano*. Los indígenas del Perú la empleaban como resolutiva de tumores, y sus hojas mezcladas con *chilca* eran recomendadas en fracturas de huesos (Quispe et al., 2000). Hieronymus (1882) descubrió que su aceite volátil podía ser de utilidad en casos de dolores reumáticos y debilidad crónica ocular.

Usos etnomedicinales

Las hojas y sumidades de *peperina* son muy empleadas en forma de infusión como eupéptico, antiespasmódico y antidiarreico (Basualdo y Soria, 1996; Ratera y Ratera, 1980). En atención primaria de salud en el noroeste de Argentina fue empleada para combatir el cólera (Alonso, 2004). En Bolivia, aparte de los usos arriba señalados, se emplea como anti-flatulento (igual que en Perú), emenagogo, antiácido, contra temblores nerviosos y palpitaciones cardíacas (Quispe et al., 2000; Palacios Vaccaro, 1997). También como insecticida para erradicar el vector de la Enfermedad de Chagas (Ramírez et al., 1988). Las hojas aplicadas sobre heridas sangrantes presentan efecto hemostático (Gupta, 1995). Las hojas son usadas en algunos países latinoamericanos (Ecuador) para fumar en caso de asma y dolores de cabeza (Bandoni, 2003).

Otros usos

La *peperina* se emplea como saborizante y aromatizante en la elaboración de licores y bebidas amargas. El aceite esencial tiene propiedades conservantes.

Constitución química

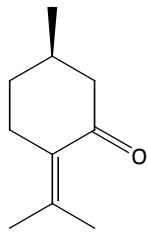
La composición de la esencia varía según las zonas geográficas. El aceite esencial (2-5%) recolectado de partes aéreas de San Luis demostró como principales componentes: *mentona* (82%), *pulegona* (15,5%), *d-isomentona*, *1,8-cineol*, *carvona*, *a*, *b* y *g-pineno*, *l-limoneno*, *piperitona*, *ácido piperínico*. No contiene *mentol*. Por ejemplo en la provincia de Córdoba el porcentaje de *pulegona* fue del 35-64,3% (> verano) y el de *mentona* 21,6-52% (> otoño), careciendo de *carvona* (Bandoni et al., 1996; 2002; Elechosa et al., 2003). En Tucumán se han ha-

llado ejemplares con 45,8% de *pulegona* (Río Nio) y 57,1% (El Cajón), así como 68,5-71,7% de linanol (Gonzalo) (Elechosa *et al.*, 2008).

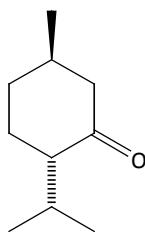
Al analizar 10 muestras de distintas regiones del centro y noroeste argentino, Zygadlo *et al.* (1996) comprobaron una notable variabilidad en cuanto a la composición de sus esencias. En algunos casos los constituyentes principales resultaron ser el *timol* y *carvacrol* (65 y 35% respectivamente), mientras que en otros materiales estos componentes estaban totalmente ausentes. Basado en sus resultados, estos autores proponen tres quimiotipos para la *Minthostachys verticillata*: tipos *timol/carvacrol*, *carvona* y *mentona/pulegona*.

En muestras de ejemplares provenientes del Perú, los componentes del aceite esencial también tuvieron variaciones importantes. Por ejemplo, el aceite esencial de Tarma presentó como componentes principales al 1-tetradeceno (23,14%), 2S-trans-mentona (23%) y pulegona (13,21%); el de Huaraz, 2S-trans-mentona (41,48%), pulegona (16,02%) y γ-terpineno (7,55%), y el de Pampas, 2S-trans-mentona (34,5%), pulegona (28,62%) y nerolidol (5,08%) (Fuertes Ruitón y Munguía Chiripa, 2001).

En muestras de aceite esencial de partes aéreas de ejemplares de Venezuela se obtuvo un rendimiento del 1.96-2.24%, y se identificaron los siguientes compuestos: *pulegona* (86,5%), *mentona* (2,9%), *isopulegona* (2,1%), *limoneno* (1,7%); *dehidrocarveol* (0,8%), *piperitenona* (0,8%), *linalool* (0,6%); 1-octen-3-ol (0,5%); α-pineno (0,3%), β-cariofileno (0,3%); β-pineno (0,2%) y α-humuleno (0,1%) (Rojas y Usobilaga, 1995). Otra muestra también obtenida en Venezuela arrojó la siguiente composición del aceite esencial: *pulegona* (55.2%) y *trans-mentona* (31.5%) (Mora *et al.*, 2009).



pulegona



mentona

ne empleo como digestivo eupéptico y, debido a la composición de su aceite esencial, como antimicrobiano de amplio espectro. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta. Schmidt-Lebuhn (2008) realizó un relevamiento bibliográfico de los usos etnobotánicos, la composición del aceite esencial, y las acciones farmacológicas de la *peperina*.

Actividad antimicrobiana: El aceite esencial mostró actividad antimicrobiana frente a organismos Gram-positivos y Gram-negativos, principalmente *Bacillus subtilis* y *Salmonella typhi* (4 microg/mL) (Mora *et al.*, 2009). Algunos ensayos previos indicaron una actividad de la *mentona* y *pulegona* como inhibidores de bacterias Gram (-) y del *Vibrio cholerae* (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1985; Primo *et al.*, 2001). Diferentes extractos de *peperina* demostraron su efectividad frente a *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Shigella enteritidis* (con una actividad similar a *gentamicina* y *tetraciclina*) y frente a hongos de la familia *Trichophyton spp.* (Bravo *et al.*, 2001; De Feo *et al.*, 1998; Demo *et al.*, 1998; Figueroa *et al.*, 1996; Villar López y Villavicencio Vargas, 1995).

A nivel fúngico se evaluó el extracto clorofórmico de *Minthostachys verticillata* sobre el desarrollo de hongos fitopatógenos del género *Fusarium*, a través del método de dilución en agar. A una concentración de 1000 µg/ml, dicho extracto inhibió el crecimiento de *Fusarium solani* en 16.5%, *Fusarium graminearum* en 65,9% y *F. verticillioides* en 70,7 %, siendo esta última especie la que mostró mayor susceptibilidad al extracto (Vogt *et al.*, 2008).

Los positivos resultados antimicrobianos contrastan en parte con los observados en otros estudios, en los cuales no se detectó actividad frente a *S. typhi* (Pérez y Anesini, 1994), *S. aureus*, *E. coli* y *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993). Se detectó actividad antiviral *in vitro* del extracto crudo alcohólico frente al HSV-1 (*herpes simplex virus tipo 1*) y *virus pseudorabia*. En ambos casos se constató la toxicidad celular del preparado. Asimismo, el extracto acuoso mostró acción antiviral *in vitro* frente al virus HIV, con un T.I. (therapeutic index) igual a 64. (Zanón *et al.*, 1998; Primo *et al.*, 2001).

Otras actividades de interés: El aceite esencial de *M. mollis* demostró una actividad antihistamínica similar a la *clorfeniramina* (Rojas y Usobilaga, 1995). En este sentido, el aceite esencial incrementó los valores de células CD4+, CD8+ y γ ($p<0.002$), estimuló la síntesis de IFN- γ y redujo los niveles de IL-13. A su vez disminuyó la liberación de β -hexosaminidasa de

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *peperina* es una especie ampliamente empleada en la elaboración de bebidas aperitivas-amarillas en Argentina. En el resto de Sudamérica tie-

basófilos ($p<0.0001$) con mayores efectos que los de las drogas ensayadas (*ipratropio, teofilina, dexametasona y cromoglicato de sodio*) y estimuló la desviación Th1, reduciendo la liberación de la enzima β -hexosaminidasa de basófilos de pacientes alérgicos (Cariddi *et al.*, 2009). Tanto el aceite esencial como el *limoneno* inhiben la activación de mastocitos y la degranulación en piel durante test pasivos de anafilaxia cutánea, a la vez que reducen los niveles de IL-13 y la producción de hexosaminidasa. Estos resultados sugieren una respuesta moduladora del aceite esencial en cuadros alérgicos de hipersensibilidad inmediata (Cariddi *et al.*, 2011).

Los componentes *pulegona, mentona* y *limoneno* del aceite esencial fueron los más importantes a la hora de explicar el efecto insecticida de *peperina* frente a *Musca domestica* con una LC(50) = 0.5 mg/dm (Palacios *et al.*, 2009; Rossi *et al.*, 2012). El aceite también mostró una actividad repelente frente al mosquito *Aedes aegypti*, vector del dengue, siendo la dosis de 160 ppm la que contiene la mayor actividad insecticida (Gillij *et al.*, 2008; Gleiser *et al.*, 2008). Asimismo resultó activo frente al ácaro que ataca las abejas, *Varroa destructor* (Ruffinengo *et al.*, 2005; Damiani *et al.*, 2011).

Una de las principales actividades terapéuticas de esta especie se encuadra dentro de las funciones digestivas, actuando principalmente como estomáquico, antiespasmódico y antiarráreco. En modelos animales de lesión gástrica inducida por *etanol*, la administración de una infusión al 10% de *peperina* mostró una actividad citoprotectora en el 68% de los casos (González *et al.*, 1996). Finalmente, el aceite esencial obtenido de las hojas demostró poder pediculicida frente a *Pediculus humanus capitis*, con una KT50 (knockdown time = tiempo de caída) igual a 39.36 minutos (Toloza *et al.*, 2005). La combinación de tres compuestos puros (*pulegona, mentona, limoneno*) del aceite esencial, logró una expansión clonal de los linfocitos similar a la de Concavalina-A. Estos resultados revelan la capacidad mitogénica de la combinación de los tres compuestos puros pudiendo los mismos ser utilizados *in vitro* para evaluar la funcionalidad de la inmunidad celular (Cariddi *et al.*, 2008).

Toxicología - Efectos adversos

Las infusiones de *peperina* en dosis adecuadas por lo general son muy bien toleradas. Los efectos adversos y/o tóxicos están relacionados al contenido en cetonas terpénicas (*mentona* y *pulegona*) del aceite esencial, el cual en altas dosis puede ser convulsivante y hepatotóxico (Sullivan, 1979; Pellequer, 1995). También se reportó actividad mutagénica del aceite esencial de las hojas sobre cultivos de linfoblastos AHH-I en una concentración de 10 mg/ml (Carvajal y Thilly, 1988).

Se realizó un estudio de toxicidad del extracto crudo alcohólico de *peperina*, midiendo la viabilidad de las células por el método de exclusión con azul tripán, y por la determinación de la máxima concentración no citotóxica (MCNC). Ambas determinaciones se realizaron en monocapas de células que fueron incubadas con diferentes diluciones del extracto y mantenidas por 72 horas a 37°C. Este tratamiento en las líneas celulares Vero y Hep2 permitió obtener valores de MCNC de 2,85 y 2,13 mg/ml, respectivamente (Zanón *et al.*, 1998). La DL50 calculada para el aceite esencial en el test de *Artemia salina* fue de 2,10 mg/ml, en tanto para la *pulegona* fue de 0,30 mg/ml y para *limoneno* 5,25 mg/ml (Sutil *et al.*, 2006). A pesar de los altos niveles de *pulegona* del aceite esencial, los estudios de genotoxicidad y citotoxicidad han sido negativos. No han sido observados fragmentaciones del ADN ni mayor producción de micronúcleos, así como tampoco alteraciones en los eritrocitos ni efectos apoptóticos celulares (Escobar *et al.*, 2012).

Contraindicaciones

El aceite esencial está contraindicado en el embarazo y lactancia.

Status legal

Las hojas de *peperina* se encuentra registrada en la 5^a Edición de la Farmacopea Nacional Argentina.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión - Decocción: 10 g/l. Se recomiendan 2 tazas diarias después de las comidas.

Referencias

- Abdel Malek S, Bastien J, Mahler W, Jia Q, et al. Drug leads from the Kallawaya Herbalist of Bolivia. I. Background, rationale, protocol and anti-HIV activity. *J Ethnopharmacol.* 1996; 50: 157-166.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Anesini C, Perez C. Screening of plants used in Argentine Fol. Medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Bandoni A, Juárez M, Elechosa M, López M. Composición de esencias de peperina (*Minthostachys verticillata* (Griseb.)Epling). XII Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Córdoba, Argentina. Octubre 1996. Abstract P-36.
- Bandoni A, Juárez M, Elechosa M, Van Baren C, Di Leo Lira P. Composición del aceite esencial de peperina (*Minthostachys mollis* (Kunth) Griseb) en nueve poblaciones de las provincias de Córdoba y San Luis. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 may 2002. Abstract P-23.
- Bandoni A (Ed.). Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. 2 ed. Buenos Aires: CYTED. Subprograma IV, 2002.
- Basualdo I, Soria N. Plantas aromáticas de la medicina folklórica del Paraguay. *Anales de SAIPA.* 1996; 14: 57-62
- Bravo M, Hernández N, Tereschuk M, Romero C, Abdala R. Actividad biológica de extractos de flavonoides de *Minthostachys mollis*. X Simposio Latinoamericano y VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 de abr 2001.
- Cariddi L, Mosser M, Andrada M, Zygaldo J, et al. Efecto del aceite esencial de *Minthostachys verticillata* sobre la respuesta inmune de pacientes alérgicos a ácaros del polvo. Blacpma. 2008; 8 (3), 224-233.
- Cariddi L, Mosser M, Zygaldo J, Sabini N, Maldonado A. Pure compounds isolated of essential oil of *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epling like polyclonal activators *in vitro*. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina; 2008.
- Cariddi L, Escobar F, Moser M, Panero A, et al. Monoterpenes isolated from *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epling essential oil modulates immediate-type hypersensitivity responses *in vitro* and *in vivo*. *Planta Med* 2011; 77(15): 1687-94.
- Carvajal G, Thilly W. Mutagenic activity of *Mintostachys mollis* in AHH-1 limphoblast cells. *Plants Foods Human Nut.* 1988; 38: 105-114.
- Damiani N, Gende L, Maggi M, Palacios S, et al. Repellent and acaricidal effects of botanical extracts on Varroa destructor. *Parasitol Res* 2011; 108(1): 79-86.
- De Feo V, Ricciardi A, Biscardi D, Senatore F. Chemical composition and antimicrobial screening of the essential oil of *Minthostachys verticillata*. *J Essent Oil Res.* 1998; 10: 61-65.
- Demo M, Ceriatti F, Sabini L, Zanón S, et al. Relevamiento de plantas medicinales del sur de la provincia de Córdoba con actividad antimicrobiana. 3º Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Santiago del Estero. 7-9 may 1998. Abstract P-18.
- Elechosa M, Juárez M, Molina A, Strasser B, et al. Estudios fitoquímicos en plantas medicinales de San Luis. *Bol Soc Arg Bot.* 2003; 38 (Supl): 207.
- Elechosa M, Molina A, Juárez M, van Baren C, et al. Comparative study on the essential oils of “peperina” *Minthostachys mollis* (Kunth.) Griseb. obtained from twenty one samples in populations from Tucumán, Córdoba, San Luis and Catamarca, Argentina]. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina, 2008.
- Escobar F, Cariddi L, Sabini M, Reinoso E, et al. Lack of cytotoxic and genotoxic effects of *Minthostachys verticillata* essential oil: Studies *in vitro* and *in vivo*. *Food Chem Toxicol Jun 19 2012 ;50(9):3062-7.*
- Farías G, Brutti O. Especies denominadas Peperinas. *Raíces* 1998; 9: 10-11.
- Figueroa N, Estévez T, Giménez A. Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas nativas. Universidad Mayor de San Andrés. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Nov 1995.
- Fuertes Ruitón C, Munguía Chipana Y. Estudio comparativo del aceite esencial de *M. mollis* de 3 regiones peruanas por cromatografía de gases y espectrofotometría de masas. *Ciencia y Tecnol.* 2001; 6: 23-39.
- Gillij Y, Gleiser R, Zygaldo J. Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. *Bioresour Technol.* 2008; 99: 2507-15.
- Gleiser R, Bonito M, Zygaldo J. Essential oils from *Minthostachys mollis* as insecticida. Especial IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina, 2008.
- González E, Ávila G et al. Actividad citoprotectora de plantas medicinales sobre la mucosa gástrica. Congreso

- Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. 6-9 nov 1995.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andres Bello (Colombia): CYTED. UNESCO, 1995.
 - Herbotecnia. Datos sobre cultivo de *Minthostachys mollis*. 2005. <http://www.herbotechnia.com.ar/aut-peperina.html>
 - Hieronymus J (1882). Plantae diaphoricae florae argentinae. Bol Ac Nac Cs Cba. Tomo IV, Nº 199. Buenos Aires: Kraft.
 - Mandrile E, Bongiorno de Pfirter G. Peperina (*Minthostachys mollis*). Biofase. 1985; 33-35.
 - Mora F, Araque M, Rojas L, Ramirez R, et al. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of the essential oil of *Minthostachys mollis* (Kunth) Griseb Vaught from the Venezuelan Andes. Nat Prod Commun. 2009; 4: 997-1000.
 - Palacios S, Bertoni A, Rossi Y, Santander R, Urzúa A. Insecticidal activity of essential oils from native medicinal plants of Central Argentina against the house fly, *Musca domestica* (L.). Parasitol Res. 2009; 106(1): 207-12.
 - Palacios Vaccaro J. Plantas medicinales nativas del Perú. 2 ed. Lima: Serie Ciencias. CONCYTEC, 1997.
 - Pellecuer J. Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. Natura Medicatrix. 1995; 37: 36-40.
 - Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
 - Primo V, Rovera M, Zanon S, Oliva M, et al. The in vitro antiviral activity of the essential oil from *Minthostachys verticillata*. Rev Argent Microbiol. 2001; 33: 113-117.
 - Quispe L, Fernández I, Villegas L. Estudio etnobotánico de plantas medicinales de San Cristóbal de Rauna (Huaral), Perú. Resumen P-89. 1º Congreso Internacional Fito 2000, Lima, Perú. 27-30 sept 2000.
 - Ramírez V, Mostacero L, Mejía A. Vegetales empleados en medicina tradicional norperuana. Trujillo (Perú): Banco Agrario del Perú y la Univ. Nacional Trujillo, 1988.
 - Ratera E, Ratera M. Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Romio E, Gurni A. Identidad de la menta piperina del comercio. X Simposio Latinoamericano y VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-87.
 - Rossi Y, Canavoso L, Palacios S. Molecular response of *Musca domestica* L. to *Mintostachys verticillata* essential oil, (4R)+-pulegone and menthone. Fitoterapia. 2012; 83(2): 336-42.
 - Ruffinengo S, Egurrola M, Floris I, Faverin C, et al. LD50 and repellent effects of essential oils from Argentinian wild plant species on *Varroa destructor*. J Econ Entomol. 2005; 98: 651-5.
 - Sutil S, Astesano A, Vogt A, Torres C, et al. *Minthostachys verticillata*: toxicity of its essential oil and major constituents to *Artemia salina* and cell lines. Mol Med Chem 2006; 10: 41-2.
 - Toloza A, Mougabure Cueto G, Zygadlo J, Zerba E, Picollo M. Fumigant bioactivity of Essentials oils from native Argentinian plants against head lice *Pediculus humanus capititis*. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005.
 - Villar López M, Villavicencio Vargas O. Plantas medicinales peruanas en el asma bronquial. Natura Medicatrix. 1995; 37: 61-67.
 - Vogt M, Tonn C, Contigiani M, Sabini L, Rosas S. Antifungal activity of chloroformic extracts of *Minthostachys verticillata* against *Fusarium* species. Especial IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Bueno Aires, Argentina, 2008.
 - Zanón S, Ceriatti F, Sutil S, Sabini L, et al. Plantas medicinales de Córdoba con actividad antiviral. Abstract P-19. 3er. Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Santiago del Estero. 7-9 may 1998.
 - Zygadlo J et al. Essential oil variability of *Minthostachys verticillata*. Biochem Sust Ecology 1996; 24: 319-323.

Petiveria

Nombre Científico: *Petiveria alliacea* L.

Sinonimias: *Petiveria foetida* Salisb.

Familia: Phytolaccaceae.

Nombres populares:

Español: *petiveria, anamú* (Cuba, Colombia, Panamá, Rep. Dominicana), *mapurite* (Venezuela), *pipí, ruderale, calauchín* (Argentina), *ajillo* (Paraguay), *apacín, ipacina* (Guatemala, Honduras), *ipicina* (Nicaragua), *herba de las gallinitas, zorrillo* (México), *mucura* (Amazonia peruana).

Portugués: *erva pipí, amansa-senhor, guiné, típi, caá, cagambé.*

Inglés: *garlic weed, guinea hen weed, gully root.*

Otros: *verbeine puante, herbe aux poules, vermine, puante* (Francés).



Resumen

La petiveria (*Petiveria alliacea* – Phytolaccaceae) es una especie muy popular para el tratamiento de diversas dolencias, tanto en la cuenca del Caribe como así también en América del Sur, las principales actividades biológicas de esta especie se encuadran dentro del campo de la infectología, reumatología y oncología experimental, siendo en este último campo donde atrajo gran atención en la década del 70'. En la especie se detectó actividad estimulante de la fagocitosis en el sistema reticulo-endotelial, que junto con la actividad antimicrobiana, citostática y neurotóxica descriptas se encuentran asociadas a la presencia de derivados sulfurados (ej. bencil-2-hidroxietiltrisulfuro).

Summary

Garlic weed (*Petiveria alliacea* – Phytolaccaceae) it's a very popular medicinal plant in the Caribbean countries and South America. The most interesting biological activities for this plant have been described in the fields of infectology, rheumatology and experimental oncology, the latter having become of great interest during the seventies. Some pharmacological actions such as phagocytosis and neurotoxicity, together with the antimicrobial and cytostatic activities previously described, have been attributed to the presence of sulphide derivatives such as dibenzyltrisulphide.

Descripción botánica

Planta aromática americana, de unos 30 a 100 cm de alto, caracterizada por presentar un tallo erecto poco ramoso, pubescente; hojas simples, alternas, casi lampiñas, por lo general elípticas y glandulosas hacia el pecíolo, de 6 a 15 cm de largo por 3 a 5 cm de ancho; y espiga terminal con flores hermafroditas pequeñas, blanquecinas (a veces con tintes rosados) y frutos en la base, alargados, estriados, de 1 cm de largo, aplicados al eje de la espiga (Gupta, 1995).

Distribución geográfica - Ecología

La petiveria crece en suelos degradados de climas cálidos de América, hasta una altitud de 100 msnm, extendiéndose desde la Florida, México, Antillas hasta gran parte de Sudamérica. En Argentina abunda en las provincias del norte, litoral, Santa Fé y Buenos Aires. Existen cultivos en Cuba (desde 1986

en San Antonio de los Baños), India, Europa (desde el siglo XVIII) y más recientemente en África (Alonso, 2004; Germosén Robineau, 1996 ; De Andrade et al., 2012).

Agrotecnología del cultivo

Si bien el uso medicinal de *P. alliacea* se encuentra muy extendido por todo el continente, no se hallaron referencias bibliográficas relacionados con el cultivo de esta especie, probablemente debido a que en la mayor parte de la región se la considera una maleza.

Parte utilizada

Raíz (principalmente) y hojas.

Historia

La denominación de *Petiveria* le fue asignada en honor del botánico inglés Petiver (1658-1748)

quien la describió y estudió exhaustivamente. El nombre de *alliacea* alude a su aroma y sabor parecido al *ajo*. Los *mayas* machacaban la raíz y la colocaban sobre las hojas de la misma planta que previamente estaban depositadas sobre el cuerpo del paciente, con lo cual procedían a curarle de diferentes males. La primera mención referida a esta especie surge del “Primer Diario de la Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada” del 10 de febrero de 1748 (Gupta, 1995).

La *petiveria* fue una planta muy empleada con simbolismo ritual por los esclavos del Brasil, quienes la denominaron *amansa senhor* en alusión a sus propiedades tóxicas. En el siglo XVIII comienza a cultivarse en Europa, alcanzando gran desarrollo su empleo homeopático en Francia. En la segunda mitad del siglo XIX es introducida en África a través de esclavos negros que lograron escapar a su tierra natal (Alonso, 2004). A partir del famoso “Caso Managua” ocurrido en 1960 cobró gran impulso su investigación en el terreno de la oncología. En esta oportunidad, se descubrió que centenares de vacas que padecían leucemia fueron abandonadas en un descampado dejándolas libradas a su suerte. Con el transcurrir del tiempo los campesinos observaron que la mayoría de las vacas deambulaban plácidamente sin señales de enfermedad. Fue así que se investigó lo ocurrido, llegándose a la conclusión de que los animales habían consumido *petiveria*, especie muy abundante en esos campos (Chirinos, 1993).

Usos etnomedicinales

Los usos populares de la *petiveria* son muy amplios y varían de acuerdo a la región en estudio. Por ejemplo, en Guatemala emplean la decocción de las hojas, por vía oral, en casos de dispepsia, fiebre y dolores musculares, mientras que por vía externa se recomienda en dermatitis (Cáceres *et al.*, 1991). La raíz y el tallo, en forma de polvo, se inhalan para combatir sinusitis (esto mismo ocurre en Honduras y Nicaragua). En Colombia recomiendan la decocción de la raíz como febrífugo y las partes aéreas para facilitar el dolor de parto. En Haití, Guadalupe y Venezuela emplean la hoja, en maceración, para realizar buches o enjuagues bucales en casos de dolor de muelas. En este último país recomiendan las hojas, en decocción, en casos de hipertensión arterial (Germosén Robineau, 1996).

En Perú se emplea como diurético, sudorífico, expectorante, antiespasmódico, vermífugo, emenagogo y abortivo. En Cuba las campesinas habaneras colocan las hojas en la frente o inhalan las infusiones en casos de cefalea, mientras que la infusión de las hojas y raíces son utilizadas como vulnerario,

regulador del ciclo menstrual y abortivo (Morón, 1990). Con este último fin emplean la decocción de la planta entera en Guayana Francesa y Trinidad Tobago. En este último país recomiendan la decocción de la raíz para limpiar la vejiga, mientras que la decocción de hojas y corteza se emplea en casos de gripe y fiebre (Wong, 1976).

Con respecto a América del Sur, en Bolivia emplean entre otros usos las infusiones de las partes aéreas contra el paludismo y la tos. En Argentina recomiendan la raíz machacada en un litro de agua hirviendo como diurética, antiinfecciosa urinaria, reguladora del ciclo menstrual y estimulante. Las hojas en infusión en casos de reumatismo, tos, tuberculosis, asma e hidropesía. Por vía externa en procesos reumáticos y nódulos mamarios, bajo la forma de compresas (Alonso, 2004; Itten *et al.*, 2001). En el noroeste recomiendan la decocción de las partes aéreas para realizar buches en casos de caries y dientes flojos. La decocción de la raíz como abortivo, antirreumático, antivenéreo, diurético y antiespasmódico. El jugo obtenido del licuado en agua fría de las hojas frescas como anticancerígeno (Quiroga *et al.*, 2004).

La etnia *Pilagá* de la provincia de Formosa (Argentina) emplea el polvo de la raíz molida, la cual se coloca en un algodón, aplicándose en el oído del lado opuesto al dolor de muelas, o directamente sobre cavidades dentarias cariadas. En casos de cefalea esta etnia recomienda quemar ramas y raíces y aspirar el humo resultante (Filipov, 1997). Los *Maká* del Chaco emplean la raíz de *petiveria* en el abordaje de enfermedades respiratorias. La etnia Guarani del Paraguay emplea la raíz molida en infusión fría por vía oral en casos de mordedura de serpientes. En el Amazonas brasileño utilizan las hojas en forma local como antiséptico y contra dolores de cabeza. La raíz, en decocción, como abortivo, antipirético, expectorante, emenagogo, antimarial y antirreumático (Alonso, 2004). En Brasil emplean la decocción, entre otros usos, como analgésico en casos de odontalgias y reumatismo (Di Stasi *et al.*, 1988). Algunas etnias del Perú (*Amahuaca* y *Shipibo-Conibo*) utilizan la *petiveria* en casos de fiebre, tos seca, cólicos digestivos, sarna, reumatismo y picaduras de insectos (Desmarchelier *et al.*, 1995).

Otros usos

Los *isotiocinatos* (*aceite de mostaza*) se usan ampliamente para condimentar toda clase de productos alimenticios, salsas de mesas, adobos, etc. Por su parte, en Cuba emplean las raíces de *petiveria* para proteger los objetos de lana del ataque de insectos y polillas. En algunas regiones se emplea como cerco vivo para ahuyentar víboras. En Nica-

ragua fabrican con las hojas una especie de escoba para matar pulgas a través del barrido. En Perú queman las hojas para ahuyentar los murciélagos (Alonso, 2004).

Constitución química

Planta entera: Contiene triterpenos, cumarinas, β -sitosterol, pinitol, alantoína, alcohol lignocerílico, ácido lignocérico, lignocerato de lignoceril y α -friedelinol. Cabe señalar que la planta entera forma parte en la composición del curare (Berdy et al., 1982; Rocha, 1969; Von Szczepanaki et al., 1972;).

Raíz y tallos: Derivados sulfurados: benzil-2-hidroxietil-trisulfuro, sulfóxido de S-bencil-L-cisteína y tritiolaniacina. También derivados bencénicos: benzaldehido, ácido benzoico y dibenzil-trisulfuro. La raíz además contiene nitrato de potasio, cumarinas, petiverina (principio amargo), tritiolaniacina, N-metil-4-transmetoxiprolina, alantoína, friedelina, ácido benzoico y beta-sitosterol (Benavides et al., 2001; Kubec y Musah, 2001; Ogata et al., 1989), y tres gama glutamil dipéptidos (Kubec y Musah, 2005).

Hojas: Contiene alantoína, nitrato de potasio, alcohol lignocerílico, lignocerato de lignoceril, ácido linoleico, ácido nonadecanoico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico. También se reporta la presencia de esteroídes, terpenoides (isoarborinol, acetato de isoarborinol y cinamato de isoarborinol), saponinas, polifenoles, alcaloides y taninos (Alonso, 2004; Germosén Robineau, 1996).

Ramas: alantoína, N-metil-4-transmetoxiprolina, nitrato de potasio y ácido lignocérico (Gupta, 1996).

Semillas: isotiocinatos volátiles (conocidos también como aceite de mostaza) (Germosén Robineau, 1996).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Las principales actividades biológicas de la *petiveria* se encuadran dentro del campo de la infectología, reumatología y oncología experimental. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos de acuerdo al área terapéutica propuesta.

Actividad antimicrobiana: El extracto acuoso de partes aéreas no demostró eficacia frente a cultivos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Trichophyton spp.* (Von Szczepanski et al., 1972) ni tampoco las infusiones de las hojas frente a *Trichomonas vaginalis* (Morales A., 1990). La maceración hidroalcohólica no demostró actividad frente a *Streptococcus pyogens* y *Streptococcus pneumoniae* (Cáceres et al., 1987). Tampoco el extracto seco elaborado con las hojas de *petiveria* ha demostrado actividad sobre cultivos de *Salmonella typhi* (Pérez

y Anesini, 1994).

Recientemente fueron evaluados extractos brutos (partes aéreas) de *P. alliacea* frente a *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecalis*. Resultados promisorios fueron observados para el extracto etanólico (70% v/v) que presentó una concentración mínima inhibitoria (CMI) entre 240-3960 μ g/mL, dependiendo de las soluciones extractivas analizadas (Guedes et al., 2009). En forma aislada el bencil-2-hidroxietil-trisulfuro demostró actividad contra *Bacillus subtilis* (CIM: 3 mg), *Staphylococcus aureus* (CIM: 6.3 mg) y *Escherichia coli* (CIM: 50 mg) (Berdy et al., 1982).

Kim et al. (2006) estudiaron la actividad antimicrobiana y antifúngica de 18 compuestos organosulfurados de las raíces de *P. alliacea*, y observaron que los tiosulfonatos, trisulfidos y el ácido bencilsulfónico poseen la mayor actividad, mientras que el espectro de acción más amplio se observó en los compuestos bencilados.

Un estudio demostró que la administración de extractos de raíz *petiveria* por vía oral a ratas normales incrementa los niveles de IL-2 (interleukina 2). Cuando las ratas fueron infectadas con *Listeria monocytogenes*, se observó a las 48-72 hs de administrarse un extracto crudo, un incremento en los niveles de interferón-gamma y linfocitos NK (Natural Killers). En infecciones sobre médula ósea con el mismo germen, los extractos de *petiveria* incrementaron la actividad de macrófagos y neutrófilos. Estas serían algunas de los principales mecanismos en que se desarrollaría la actividad antimicrobiana de la *petiveria* (Quadros et al., 1999; Queiroz et al., 2000).

Vale la pena destacar, además, que los extractos clorofórmico y hexánico de la raíz demostraron actividad antimalárica frente a tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi in vitro* (Berger et al., 1998). En tanto, el extracto hidroalcohólico (70%) elaborado a partir de las partes aéreas demostró actividad antimalárica *in vitro* frente a cepas de *Plasmodium falciparum* en dosis de 100 mg/ml (Sauvain, 1989). A nivel viral, un estudio comprobó actividad inhibitoria *in vitro* frente al virus de la diarrea bovina (VDB). Al respecto, los extractos etilacético ($EC_{50} = 25$ microg/ml) y diclorometánico ($EC_{50} = 43$ microg/ml), ambos de la raíz de *P. alliacea*, resultaron ser los más activos (Ruffa et al., 2003).

A nivel fúngico, el extracto acuoso en concentración de 1 ml en placa, resultó activo *in vitro* frente a *Epidermophyton floccosum*, un hongo productor de infecciones dermatológicas, pero no así frente a otros cinco dermatofitos estudiados (Cáceres et

al., 1991). En cuanto a los *polisulfuros* hallados en la raíz, los mismos demostraron una interesante actividad antimicótica sobre levaduras mutantes de *Saccharomyces cerevisiae* y sobre los hongos *Cladosporium cladosporioides* y *C. sphaerospermum* (Benavides et al., 2001). El compuesto *bencil-2-hidroxietil-trisulfuro* demostró actividad contra *Candida albicans* con una CIM: 3,1 mg (Berdy et al., 1982). En cambio se observaron resultados negativos con el extracto etanólico al 60% frente a *Candida albicans* (Cáceres, 1991). Guedes et al (2009) evaluaron extractos brutos de partes aéreas frente a levaduras (*Candida parapsilosis*, *Candida kefyr* y *Candida albicans*) utilizando técnicas de microdiluciones, presentando una concentración mínima inhibitoria (CMI) entre 250-760 µg/mL.

También se observó actividad antibacteriana y antifúngica *in vitro* en el principio lacrimatorio (Z)-*thiobenzaldehído-S-óxido* (Kubec et al., 2003). Es importante señalar que el aceite esencial de *P. alliacea* posee acción insecticida contra larvas de insectos fitopatógenos (*Attagenus piceus*), ejemplares adultos de algunas variedades de mosquitos (*Cimex lectularius*; *Musca domestica*) y actividad repelente contra la polilla de la ropa. La presencia de derivados del *tiofeno* jugaría un papel muy importante en estas últimas actividades (Olaifa et al., 1987; Grange y Ahmed, 1988).

Actividad antiinflamatoria - analgésica: La administración oral a ratas del extracto hidroetanólico de raíz, en dosis de 1 mg (equivalente a 7,7 mg de raíces secas aplicadas localmente) demostró actividad antiinflamatoria, de acuerdo a un modelo experimental de granuloma y dermatitis en ratas, inducido por algodón y aceite de *crotón* respectivamente, con una intensidad menor a *dexametasona* y similar al *naproxeno*. Por otra parte la infusión de la raíz administrada oralmente, en dosis de 750 mg/k, ha demostrada acción analgésica periférica, mientras que a dosis de 1 g/k evidenció un efecto analgésico central (De Lima et al., 1991; Di Stasi et al., 1988; Monroy et al., 1995). El mecanismo propuesto para la actividad antiinflamatoria sería a través de la inhibición de la enzima *ciclooxygenasa* (Germano et al., 1993).

Los extractos acético, hidroalcohólico y hexánico de la raíz, en dosis de 100-200 mg/kg, demostraron en ratas efectos analgésicos en las pruebas de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético, formalina y plato caliente. La actividad analgésica redujo la actividad locomotora en la prueba del campo abierto (con todos los extractos), pero no la coordinación motora en el test de *rota rod* (Gomes et al., 2005).

Actividad antiinflamatoria se observó en modelos de edema plantar inducido por *caragenina* por parte de una decocción de hojas en dosis oral de 6,25 g/k y con 750 mg/k de una infusión de raíz. A nivel analgésico dosis de 10 g/k demostraron una disminución de las contorsiones inducidas por inyección intraperitoneal de *ácido acético* y *peróxido de benzoilo* (Del Carmen Rivas et al., 1988; Di Stasi et al., 1988; Cáceres et al., 1991; 1993). También extractos con activos purificados de *P. alliacea* mostraron importantes efectos antiinflamatorios (Ochoa Pacheco et al., 2006). En cambio a dosis menores (100-1000 mg/k), la respuesta analgésica y antiinflamatoria fue considerada débil o nula (Furones Mourelle et al., 1996). Estudios realizados por Lopes-Martins et al (2002) confirman las actividades antiinflamatoria y analgésica en ratones.

El extracto hidroalcohólico de planta entera aplicado tópicamente en ratas también demostró actividad antiinflamatoria (Germano et al., 1993). Sin embargo en humanos, la administración de 200 ml del extracto filtrado obtenido a partir de la decocción de 15 g/l de la planta entera seca, en un estudio a doble ciego sobre 22 pacientes afectados de osteoartritis, no arrojó resultados estadísticamente significativos en cuanto al poder analgésico (Ferraz et al., 1991).

Actividad antitumoral: Las promisorias actividades antitumorales de *P. alliacea* han hecho que en Miami (USA) fuera creada en 1979 la *Anamú Foundation of America*, a iniciativa de investigadores cubanos exiliados. Precisamente en Cuba se han desarrollado importantes estudios en cáncer y leucemia utilizando *P. alliacea* y *Solanum verbascifolium* (*tabaco cimarrón*) con resultados auspiciosos (Chirinos, 1992). En el Instituto Nacional de Oncología y Radiología de Cuba se realizó, a mediados de los '70, un estudio sobre actividad antitumoral con los extractos etanólico y acuoso obtenidos de las hojas secas y pulverizadas de *petiveria*. En la misma se emplearon ratones albinos machos a los cuales se les implantó diferentes tipos de sarcomas (S-180 y S-37), carcinoma de Erhlich y adenocarcinoma mamario. Al finalizar el estudio se concluyó que los extractos ensayados no habían presentado actividad antitumoral (Estévez, 1976).

Posteriormente, en 1981 se publica un trabajo del Dr. Sergio Santana Sánchez en donde por vez primera se informa sobre 246 casos de cáncer (en especial leucemias) tratados exitosamente con esta planta (Gupta, 1995). En cuanto al mecanismo de acción, estudios preliminares en ratones habían demostrado únicamente un aumento en la fagocitosis celular cuando se administraba la fracción no

saponificable en forma intraperitoneal, en dosis de 0,5 ml. Asimismo la administración de 50 mg/k de extracto estimuló la actividad fagocítica del sistema retículo endotelial de ratones inoculados con dosis letales de *Escherichia coli*, lo cual estaría relacionado con la presencia del *bencil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro* (Duke, 1991).

Diferentes extractos (etérico, butanólico, metanólico) de la raíz de *petiveria* también exhibieron actividad antimitótica *in vitro* sobre el desarrollo de huevos de erizo de mar (Malpezzi *et al.*, 1994). En tanto el extracto hexánico de *petiveria* incrementó el índice de fagocitosis en cultivos de granulocitos humanos (Williams *et al.*, 1997). El *dibenciltrisulfuro* (*o trisulfuro de dibencilo*), principal compuesto lipofílico presente en extractos de *petiveria*, causó una desnaturalización reversible de los microtúbulos de neuroblastomas y fibroblastos de pulmón humanos, en concordancia con sus cualidades inmunomoduladoras (Rosner *et al.*, 2001). El *trisulfuro de dibencilo* y sus derivados mostraron una poderosa actividad citotóxica y antiproliferativa en una amplia gama de líneas celulares de cáncer. La actividad citotóxica demostró incrementarse de 70 a 1000 veces, cuando se vinculaba a la albúmina *in vitro*. El compuesto parece poseer un mecanismo conmutador citoquínico que regula por decremento las citoquinas provenientes de la vía de las células auxiliares de tipo 1 (células Th-1), que contiene varias citoquinas pro-inflamatorias y regula por incremento las de la vía de las células auxiliares de tipo 2 (Th-2). (Williams *et al.*, 2007).

Vale la pena señalar que el *trisulfuro de dibencilo* puede actuar en dosis citotóxicas para líneas tumorales, pero sin afectar a células normales. Cuando los cigotos de *Asternia pectinifera* (estrella de mar) fueron expuestos al este compuesto, a una concentración de 10 mM (una dosis letal para todas las células cancerosas), se observó que el proceso sensible de biosíntesis de las proteínas no era afectado. De modo similar, la proliferación del fibroblasto humano HOFA (una línea celular no cancerosa) no fue afectada severamente por el *trisulfuro de dibencilo* a dosis de 8.9 μ M durante siete días. Tener en cuenta que dicha dosis resulta letal para la mayoría de las líneas celulares cancerosas (Williams *et al.*, 2007).

Por su parte el extracto hidroalcohólico demostró, *in vitro*, actividad antitumoral en un cultivo vegetal de *Solanum tuberosum* infectado con el teratógeno bacteriano *Agrobacterium tumefaciens* (Guíñez *et al.*, 1995). También se estudió el extracto metanólico de *petiveria* en cultivos de carcinoma hepatocelular humano Hep-G2, demostrándose citotoxicidad aunque en menor medida que el extracto

metanólico de *Schinus molle* (Ruffa *et al.*, 2002). Algunos compuestos azufrados aislados de la planta también mostraron actividad citotóxica *in vitro* en células HL-60 (Mata-Greenwood *et al.*, 2001). Estudios *in vitro* sugieren que el extracto de *P. alliacea* actuaría mediante la inducción de alteraciones en la organización del citoesqueleto, detención de la fase G2 de la replicación, y apoptosis, entre otros mecanismos (Urueña *et al.*, 2008).

Sistema inmunológico: Se detectó actividad estimulante de la fagocitosis en el sistema retículo-endotelial, que junto con la actividad antimicrobiana, citostática y neurotóxica descripta, se encuentran asociadas a la presencia de *bencil-2-hidroxietil-trisulfuro*, un compuesto que presenta actividad contra distintas bacterias y levaduras (ver sección “actividad antimicrobiana”) (Berdy *et al.*, 1982; Robineau, 1996; Rosner *et al.*, 2001). Otros estudios indican actividad inmunomoduladora del extracto, tanto en el proceso de hematopoyesis como en el activado de Th1 y y de las células NK, lo cual podría estar relacionado con la resistencia a *Listeria monocytogenes* en ratas (ver sección “actividad antimicrobiana”) (Quadros *et al.*, 1999; Queiroz *et al.*, 2000). La actividad inmunomoduladora pudo constatarse también sobre monocitos derivados de células dendríticas expuestas al extracto acuoso promoviendo la activación de células dendríticas, una situación relacionada a fenómenos de inducción de tolerancia (Santander *et al.*, 2012). Otros estudios demostraron que el extracto hexano incrementa el índice de fagocitosis en granulocitos humanos (Williams *et al.*, 1997).

El *trisulfuro de bencilo* regula por incremento los parámetros del sistema reticuloendotelial, p.ej. los conteos de granulocitos y el aumento tanto de las masas tímicas como de las masas de placas de Peyer, a través de los procesos de proliferación celular, de los cuales se sabe que son regulados mediante la vía de la transducción de señales de la quinasa MAP (Williams *et al.*, 2007).

Sistema Nervioso Central: En modelos animales se demostró que extractos de la raíz administrados por vía oral presentan un efecto anticonvulsivante (Souza, 1993). Gomes et al (2008) confirmaron esta actividad en ratones, y también observaron que distintas fracciones del extracto poseen actividad depresora. El extracto crudo de la planta entera (0.52% flavonoides, 300 y 900 mg/kg) produjo efectos ansiolíticos en ratones, mientras que el extracto de las partes aéreas (1.34% flavonoides, 300 mg/kg) produjo un efecto contrario, sugiriendo que preparaciones utilizando diferentes partes de la planta

producen efectos opuestos en ansiedad (Blainski *et al.*, 2010). Al respecto, el extracto hidroalcohólico de la raíz, en dosis de 900 mg/kg, produjo en ratas efectos ansiolíticos y estimulantes de la actividad motora en la prueba del campo abierto; sumado a efectos antidepresivos en la prueba de nado forzado e incremento de la memoria en la prueba del laberinto cruzado (De Andrade *et al.*, 2012).

Otras acciones de interés: Los datos compilados hasta el presente sobre el trisulfuro de dibencilo (TSD) aislado de *Petiveria alliacea* L revelaron que el compuesto y sus derivados podrían tener extraordinario interés farmacéutico. El modo de acción esclarecido para este compuesto reveló que se trata de una molécula de transducción de señales de proteínas quinasas 1 y 2 (MAP quinasas ERK 1 y 2) reguladas extracelularmente por mitógenos activados. El trisulfuro de dibencilo causa hiperfosforilación de la fosforilación de las quinasas MAP (Erk 1 y 2) inducidas mediante factor de crecimiento, un proceso crítico para el mejoramiento de la memoria a largo plazo, y que está implicado en el crecimiento neuronal (Williams *et al.*, 2007).

Las implicaciones de los hallazgos se pondrán de relieve en el presente estudio.

El extracto metanólico de la raíz de *petiveria* exhibió actividad profiláctica y terapéutica en casos de intoxicación hepática inducida por *galactosamina* en ratas y a una dosis de 200 mg/k vía oral. Se midieron los resultados a través de la disminución de *trans-saminasas* y por el incremento del 69-78% en los mecanismos de coagulación, los cuales habían sido alterados. Los principios activos responsables de esta actividad serían los *bencil-polisulfuros* (Ogata *et al.*, 1989). La administración oral de un extracto elaborado con las hojas y ramas redujo en un 60% los niveles de glucosa en ratones, no habiéndose identificado hasta el momento el principio activo responsable (Lores y Cires Pujol, 1990).

Por su parte, la administración oral y tópica de los mismos también inhibió los efectos de la dermatitis inducida en ratas (Germano *et al.*, 1993), así como también una estimulación uterina (Feng *et al.*, 1964). La presencia de derivados del *tiofeno* podría ser responsable de la actividad insecticida, repelente y nematicida (Grainge y Ahmed, 1988; Olaifa *et al.*, 1987). En este sentido, por ejemplo, se observó que los extractos poseen actividad acaricida frente al parásito bovino *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Rosado-Aguilar *et al.*, 2010).

Un estudio indica que la administración oral del extracto crudo liofilizado de raíz en ratas con pleurexia, en dosis de 43,9 mg/k, reduce significativamente la migración de neutrófilos, eosinófilos y mono-

citos (Lopes Martins *et al.*, 2002). En homogenados frescos de raíz se obtuvo el compuesto (*Z*)-*thiobenzaldehído-S-óxido*, con actividad lacrimógena (Kubec *et al.*, 2003; He *et al.*, 2012), mientras que los dibencil tiosulfuros mostraron una capacidad de incrementar la elasticidad, relajación y deformación de las membranas de eritrocitos (Pepple *et al.*, 2010). Al respecto, extractos de petiveria demostraron su utilidad en África en casos de pacientes con anemia falciforme (Ahme *et al.*, 2012).

Finalmente, Schmidt *et al.* (2009) demostraron que el extracto hidrofilico posee actividad cicatrizante, según resultados obtenidos en los ensayos de unión a NF-kappaB DNA, p38alfa MAPK, liberación de TNF-alfa, e inhibición directa de la *elastasa*. También observaron variaciones en el patrón de migración y proliferación de los fibroblastos en las heridas de ratones.

Toxicología - Efectos adversos

La información de uso tradicional así como los estudios realizados en cuanto a toxicidad, mutagenicidad y carcinogénesis indican que el uso de la *petiveria* no presentaría efectos adversos de importancia:

Sobre uso tradicional: Se trata de una especie muy empleada por la medicina popular, aunque su empleo por vía interna es desaconsejado por algunos países (Brasil por ejemplo). Para ciertos animales (en especial el ganado vacuno y caprino), la alta ingesta de esta planta puede resultar tóxica (Escobar, 1972). Se ha descrito un cuadro denominado *caquexia muscular distrófica* caracterizado por debilidad en los miembros posteriores, pérdida de peso, dilatación cardíaca y lesiones renales. Existiría una relación entre el consumo excesivo de esta planta y la inhibición de la *colinesterasa* sanguínea, considerándose la reacción toxicológica similar a la producida por *carbamatos* (Nuñez *et al.*, 1983; González Stuart, 1989).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Se calculó una DL_{50} en ratas igual a 360 mg/k y en ratones de 1,7 g/k por vía intraperitoneal (Delaveu *et al.*, 1980). En cuanto a la administración de la decocción de la planta en dosis de hasta 10 g/k, por vía oral en ratones, la misma no provocó ninguna muerte en los animales evaluados (Moron, 1990). Asimismo, la decocción de la hoja, a razón de 10 g/k durante siete días consecutivos, no produjo signos de toxicidad en ratones ni genotoxicidad sobre células germinales de ratón macho. Por el contrario, sí se observó actividad antimutagénica *in vitro* (Del Carmen Rivas *et al.*, 1988). Se estima una DE_{50} en ratones (Dosis Efectiva 50) equivalente a 31,4 mg/k, lo que implica-

ría un margen de seguridad amplio comparado a las DL_{50} antes descriptas (Germano *et al.*, 1995).

El extracto hidroetanólico de la raíz en dosis de 1 mg (equivalente a 7,7 mg de raíz seca) en contacto con la piel de ratas, no produjo señales de irritabilidad local a lo largo de 15 días consecutivos de aplicación (Germano *et al.*, 1993). Tampoco se observaron lesiones de la mucosa gástrica con el mismo preparado administrado por vía intragástrica (Germano *et al.*, 1995). Las infusiones de hoja y raíz de *petiveria* no demostraron toxicidad en ratones en dosis de 5-10 g/k (Cáceres *et al.*, 1991; 1993).

García-González *et al.* (2006) estudiaron el efecto del consumo del extracto acuoso de las hojas (1,000 y 2,000 mg/kg por vía oral) en toxicidad aguda (duración de tratamiento: 18 días) y sub-aguda (duración de tratamiento: 70 días) en ratones NGP, así como las variaciones en el hematocrito y los niveles de glucosa en sangre de los animales. No se observaron signos de toxicidad, mientras que para la dosis de 1,000 mg/kg se notó un incremento leve pero significativo en los niveles de glucosa en las primeras tres semanas. Un estudio reciente demostró efectos pro-oxidantes del extracto hidroalcohólico de la raíz en sangre de ratas, a través de incrementos en los niveles de metahemoglobina (De Andrade *et al.*, 2012).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: No se observó citotoxicidad para *Artemia salina* en una concentración de 2,5% (dosis de uso popular en humanos) (Desmarchelier *et al.*, 1995). En cambio estudios *in vitro* sobre cultivos de células de médula ósea evidenciaron cambios en las cromátides hermanas, de manera dosis-dependiente, lo cual abre la posibilidad de provocar mutagénesis y carcinogénesis por esta especie durante períodos de consumo muy prolongados (Hoyos *et al.*, 1992).

Contraindicaciones

El extracto acuoso de hojas y tallos posee una actividad estimulante uterina débil en ratas (Feng *et*

al., 1964; Morón, 1990; Peters *et al.*, 1988). Otros trabajos en ratas mencionan el efecto antiimplante de extractos de raíz y hoja y la acción zigotóxica del tallo (Guerra *et al.*, 1989), mientras que el extracto metanólico de las semillas provoca provocar contracciones en músculo uterino de ratas (Oluwole y Bolarinwa, 1998). Por tal motivo se desaconseja su empleo durante la gestación, sobretodo teniendo en cuenta que en muchos países del Caribe emplean esta planta como abortiva (Wong, 1976).

Precauciones

La manipulación de las semillas puede lastimar la piel debido a la presencia de diminutos pelillos puntiagudos que penetran la misma y hacen difícil su posterior remoción. En cuanto a la toma del producto se recomienda su suministro durante cortos períodos de tiempo.

Status legal

La *petiveria* se encuentra reconocida por la Farmacopea del Paraguay (1944) y por el Directorio de Drogas del Japón (1973). Tiene reconocimiento de uso medicinal humano por parte de las autoridades sanitarias de Cuba (García González, 2000).

Formas Galénicas y Dosis Sugeridas

Infusión: 2-3 g/día, dividido en 3 tomas.

Tintura: 1-3ml dosis.

Inhalación: Se emplea la decocción de 5-10 g de hoja/litro. Las hojas se cuecen hasta hervir, para luego sacarlas de la fuente calorífica, procediendo a inhalar el vapor con ayuda de un paño o toalla, en un cuarto bien ventilado.

Baños: Se utiliza la decocción de la raíz a partir de 100-200 g de droga vegetal, en cantidad suficiente de agua.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Ameh S, Tarfa F, Ebeshi B. Traditional herbal management of sickle cell anemia: lessons from Nigeria. *Anemia*. 2012;2012:607436.
- Benavides P, Young M, Giesbrecht A, Roque N, Bolzani V. Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. *Phytochemistry*. 2001; 57: 743-747.
- Berdy J, Aszalos A, Bostian M, Mc Nitt K. Handbook of Antibiotic Compounds. Part 2. Boca Raton: CRC Press, 1982.
- Berger I, Barrientos A, Cáceres A, Hernández M, et al. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. II. Activity of extracts and fractions of five Guatemalan plants against *Trypanosoma cruzi*. *J Ethnopharmacol*. 1998; 62: 107-115.
- Blainski A, Piccolo V, Mello J, de Oliveira R. Dual effects of crude extracts obtained from *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) on experimental anxiety in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010; 128: 541-4.
- Cáceres A, Jáuregui E, Herrera D, Logemann H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal infections. 1. Screening of 38 plant extracts for antacetidal activity. *J Ethnopharmacol*. 1991; 33: 277- 283.
- Cáceres A et al. Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J Ethnopharmacol*. 1987; 20: 223-237.
- Cáceres A, López B, Girón M, Logemann H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. 1. Screening for antimicotic activity of 44 plant extract. *J Ethnopharmacol*. 1991; 20: 263-276.
- Cáceres A, Fletes L, Aguilar L, Ramírez O, Figueroa L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. III. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. *J Ethnopharmacol*. 1993; 38: 31-38.
- Chirinos D. 200 casos curados de cáncer y leucemia. 3 ed. Caracas (Venezuela): Bienes Lacónica, 1993.
- De Andrade T, de Melo A, Dias R, Varela E, de Oliveira F, Vieira J, de Andrade M, Baetas A, Monteiro M, Maia Cdo S. Potential behavioral and pro-oxidant effects of *Petiveria alliacea* L. extract in adult rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 143(2):604-10.
- De Lima T, Morato G, Takahashi R. Evaluation of antinociceptive effect of *Petiveria alliacea* in animals. *Mem Inst O Cruz*. 1991; 86 (Suppl. 2): 153-158.
- Del Carmen Rivas M et al. Actividad antiinflamatoria y analgésica de *Petiveria alliacea*. TRAMIL III, La Habana (Cuba): MINSAP/Enda-Caribe, 1988; 318.
- Desmarchelier C, Mongelli E, Coussio J, Giulietti A, Ciccia G. Etnobotánica y Bioactividad de Plantas Medicinales utilizadas por un grupo indígena Takana de la Amazonía Peruana. *Acta Farmac. Bonaerense* jul-sept 1995; 14: 195-208.
- Di Stasi L, Costa M, Mendacolli L, Kirizawa M, et al. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of São Paulo. *J Ethnopharmacol*. 1988; 24: 205-211.
- Duke J. Hierbas con potencial anti-sida. *Medicina Holística*. 1991; 28: 39-42.
- Escobar N. Flora tóxica de Panamá. Panama City: Ed. Universitaria de Panamá, 1972.
- Estévez A. Resultados de la actividad antitumoral y tóxica del principio activo de la *Petiveria alliacea*. *Rev Cubana Farmacia*. 1976; 10: 1.
- Feng P, Haynes L, Magnus K, Plimmer J. Further pharmacological screening of some West Indian medicinal plants. *J Pharm Pharmacol*. 1964; 16: 115
- Ferraz M, Pereira R, Coelho Andrade LE, Atra E. Tipi: a popular analgesic tea. A double blind cross-over trial in osteoarthritis. *Clinical Exper Rheumatol*. 1991; 9: 205-206.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiana*. 1997; 10 (1-2): 35-74.
- Furones Mourelle J, Morón Rodríguez F, Pinedo Gutiérrez Z. Ausencia de acción analgésica de *Petiveria alliacea* en ratones. *Rev Cubana Plantas Med*. 1996; 1: 16-18.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andres Bello (Colombia): Cáceres A (Ed.). CYTED, 2000.
- García-González M, Morales T, Ocampo R, Pazos L. Subchronic and acute preclinical toxicity and some pharmacological effects of the water extract from leaves of *Petiveria alliacea* (Phytolaccaceae). *Rev Biol Trop*. 2006; 54: 1323-6.
- Germano D et al. Topical antiinflammatory activity and toxicity of *Petiveria alliacea*. *Fitoterapia*. 1993; 64: 459-462.
- Germano D, Sertié J, Bacchi E. Pharmacological assay of *Petiveria alliacea*. II: oral anti-inflammatory activity and gastrotoxicity of a hydroalcoholic root extract. *Fitoterapia*. 1995; 66: 195-196.
- Germosén-Robineau L. Farmacopea caribeña. TRAMIL VII. Santo Domingo: Enda-Caribe, 1996.
- Gomes P, Noronha E, de Melo C, Bezerra J, et al. Central effects of isolated fractions from the root of *Petiveria*

- alliacea* L. (tipi) in mice. *J Ethnopharmacol.* 2008; 120: 209-14.
- Gomes P, Oliveira M, Nogueira C, Noronha E, et al. Study of antinociceptive effect of isolated fractions from *Petiveria alliacea* L. (tipi) in mice. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: 42-46.
 - González Stuart A. Plantas tóxicas para el ganado. Distrito Federal (México): Limusa-Noriega, 1989.
 - Grainge M, Ahmed S. Handbook of plants with pest control properties. New York: John Wiley & Sons, 1988.
 - Guerra M et al. Alteração do desenvolvimento embrionário de ratos após tratamento com extratos aquosos de *Petiveria alliacea*. *Bol Centro Biol Reprod.* 1989; 8: 17-22.
 - Guedes R, Nogueira N, Fusco Almeida A, Souza C, Oliveira W. Atividade Antimicrobiana de Extratos Brutos de *Petiveria alliacea* L. *Lat Am J Pharm.* 2009; 28 (4): 520-4.
 - Guiñez O et al. Evaluación de la actividad antitumoral de *Petiveria alliacea* en un sistema vegetal *in vitro* de *Solanum tuberosum* utilizando un teratógeno bacteriano: *Agrobacterium tumefaciens*. Facultad Experimental de Ciencias. Universidad de Zulia. Venezuela 1995.
 - Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
 - He Q, Kubec R, Jadhav A, Musah R. First insights into the mode of action of a "lachrymatory factor synthase"--implications for the mechanism of lachrymator formation in *Petiveria alliacea*, *Allium cepa* and *Nectarsordum* species. *Phytochemistry.* 2011; 72(16):1939-46.
 - Hoyos L, Au WW, Heo MY, Morris DL, Legator MS. Evaluation of the genotoxic effects of a folk medicine, *Petiveria alliacea*. *Mutation Res.* 1992; 280: 29-34.
 - Itten B, Bianchedi E, Argain A, Merlo R, Vicente C. Nuestros yuyos: el pipí. Raíces. 2001; 90: 12-19.
 - Kim S, Kubec R, Musah R. Antibacterial and antifungal activity of sulfur-containing compounds from *Petiveria alliacea* L. *J Ethnopharmacol.* 2006; 104: 188-92.
 - Kubec R, Musah R. Cysteine sulfoxide derivatives in *Petiveria alliacea*. *Phytochemistry* 2001; 58: 981-985.
 - Kubec R, Musah R. Gamma-Glutamyl dipeptides in *Petiveria alliacea*. *Phytochemistry* 2005; 66: 2494-7.
 - Kubec R, Kim S, Musah R. The lachrymatory principle of *Petiveria alliacea*. *Phytochemistry* 2003; 63: 37-40.
 - Lopes-Martins R, Pegoraro D, Woisky R, Penna S, Sertie J. The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae). *Phytomedicine.* 2002; 9: 245-248.
 - Lores R, Cires Pujol M. *Petiveria alliacea*. Study of the hypoglycemic effect. *Medicine Interne.* 1990; 28: 347-352.
 - Malpezzi E, Davino S, Costa L, Freitas J, et al. Antimitotic action of extracts of *Petiveria alliacea* on searchin egg development. *Braz J Med Biol Res.* 1994; 27: 749-754.
 - Mata-Greenwood E, Ito A, Westenburg H, Cui B, et al. Discovery of novel inducers of cellular differentiation using HL-60 promyelocytic cells. *Anticancer Res.* 2001; 21: 1763-1770.
 - Monroy I, Arriaza L, Saravia G. Estudio de la actividad analgésica de plantas popularmente utilizadas en Guatemala. Ciudad (Guatemala): Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC, 1995.
 - Morón F. Estudios TRAMIL V. Ciudad de Guatemala: Enda-caribe, Conaplamed, 1990.
 - Nuñez B, Vanegas D, Torres G. Caquexia muscular distrófica y su relación clínico patológica con neurotoxicidad retardada. *Rev ICA.* (Santa Fe de Bogotá). 1983; 28: 345-353.
 - Ochoa Pacheco A, Gros Fernández C, Armas Corría A, Gutiérrez Fonseca Y. Antiinflammatory activity of the soft and ointments extracto of *Petiveria alliacea* in rats. *Pharmacologyonline.* 2006; 3: 683-9.
 - Ogata Y, Ikeda M, Nagagawa J. Benzylpolysulfides for prophylactic and therapeutic treatment of liver disorders. Japan Kokai Tokyo Koho. Chem Abstracts. 1989; 112: 700 28v.
 - Olaifa J, Erhun W, Akingbohungbe A. Insecticidal activity of some Nigerian plants. *Insect Scien Appl.* 1987; 8: 221-224.
 - Oluwole E, Bolarinwa A. The uterine contractile effect of *Petiveria alliacea* seeds. *Fitoterapia.* 1998; 69: 3-6.
 - Pepple D, Richards A, Lowe D, Reid W, et al. In vitro erythrocytic membrane effects of dibenzyl trisulfide, a secondary metabolite of *Petiveria alliacea*. *Fitoterapia.* 2010; 81: 1113-6.
 - Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol.* 1994; 44: 41-46.
 - Peters V et al. Efeito biológico de extracto das folhas de *Petiveria alliacea* na gestação de ratas. *Bol Centro Biol Reprod.* 1988; 7: 31-38.
 - Quadros M, Souza Brito A, Queiroz M. *Petiveria alliacea* L. extract protects mice against *Listeria monocytogenes* infection. Effects on bone marrow progenitor cells. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1999; 21: 109-124.
 - Queiroz M, Quadros M, Santos L. Cytokine profile and natural killer cell activity in *Listeria monocytogenes* infected mice treated orally with *Petiveria alliacea* extract. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2000; 22:501-518.
 - Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas etnomedicinales del noroeste argentino. IV Congreso Internacional de Fitoterapia. Asturias, Oviedo. 5-7 de noviembre. Actas 2004; 137.

- Rocha A, Da Silva J. TLC analysis of coumarins and preliminary test for some active substance in the root of *Petiveria alliacea* L. Rev Fac Farm Odontol Araraquara. 1969; 3: 65-72.
- Rosado-Aguilar J, Aguilar-Caballero A, Rodriguez-Vivas R, Borges-Argaez R, et al. Acaricidal activity of extracts from *Petiveria alliacea* (Phytolaccaceae) against the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: ixodidae). Vet Parasitol. 2010; 168: 299-303.
- Rosner H, Williams L, Jung A, Kraus W. Disassembly of microtubules and inhibition of neurite outgrowth, neuroblastoma cell proliferation, and MAP kinase tyrosine dephosphorylation by dibenzyl trisulphide. Biochim Biophys Acta. 2001; 1540: 166-177.
- Ruffa M, Ferraro G, Wagner M, Calcagno M, et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extract on human hepatocellular carcinoma cell line. J Ethnopharmacol. 2002; 79: 335-339.
- Ruffa M, Perusina M, Alfonso V, Wagner M, et al. Antiviral activity of *Petiveria alliacea* against the bovine viral diarrhea virus. Chemotherapy 2003; 48: 144-147.
- Santander S, Hernández J, Barreto C, Masayuki A, Moins-Teisserenc H, Fiorentino S. Immunomodulatory effects of aqueous and organic fractions from *Petiveria alliacea* on human dendritic cells. Am J Chin Med. 2012; 40(4):833-44.
- Sauvain M. Etude des plantes antiparasitaires du plancton des Guyanes en Amazonie: antimaladiques et antileishmanioses. Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud, France, 1989.
- Schmidt C, Fronza M, Goettert M, Geller F, et al. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. J Ethnopharmacol. 2009; 122: 523-32.
- Souza A, Souza A. Forty years of Brazilian medicinal plant center. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 53-67.
- Urueña C, Cifuentes C, Castañeda D, Arango A, et al. *Petiveria alliacea* extracts uses multiple mechanisms to inhibit growth of human and mouse tumoral cells. BMC Complement Altern Med. 2008; 8: 60.
- Von Szczepanski C, Zgorzelak P, Hoyer G. Isolation, structure, elucidation and synthesis of an antimicrobial substance from *Petiveria alliacea*. Arzneimittel Forschung. 1972; 22: 1976-1977.
- Williams L, The T, Gardner M, Fletcher C, et al. Immunomodulatory activities of *Petiveria alliacea*. Phytotherapy Res. 1997; 11: 251-253.
- Williams L, Rosner H, Levy H, Barton E. A Critical Review of the Therapeutic Potential of Dibenzyl Trisulphide Isolated from *Petiveria alliacea* L (Guinea hen weed, anamu). West Indian Med J 2007; 56 (1): 17
- Wong W. Some folk medicinal plants from Trinidad. Econom Botany. 1976; 30: 103-142.

Pezuña de vaca

Nombre Científico: *Bauhinia forficata* L.

Sinonimias: *Bauhinia candicans* B.; *Bauhinia pruinosa* Vogel.

Familia: Leguminosae.

Nombres populares:

Español: *pezuña de vaca*, *pata de vaca*, *pata de buey*, *pata de chivo*, *falsa caoba*, *caúba*.

Portugués: *pata-de-vaca*, *unha-de-vaca*, *pata-de-boi*, *unha-de-boi*, *mororó*, *caauba*.

Inglés: *cow's hoof*, *orchid tree*.



Resumen

Las especies del género *Bauhinia* (Leguminosae) son originarias de Asia, aunque se han adaptado muy bien a los ecosistemas de nuestro continente. Conocida por el nombre común de pezuña de vaca, *B. candicans* posee varios usos medicinales, aunque no cabe duda que la aplicación más importante es el de las hojas en el tratamiento de la diabetes. Y es justamente en esta área donde se realizó la mayor cantidad de estudios farmacológicos y clínicos, validando hasta cierto punto las propiedades hipoglucemiantes de sus extractos y principios activos.

Summary

Most species belonging to the genus *Bauhinia* (Leguminosae) are native to Asia, although they have notably adapted to several ecosystems in South America. Popularly known by the name of cow's hoof, *B. candicans* is used as medicinal in several ways, although there is little doubt that its most important application is in the treatment of diabetes. And it's in this field where several pharmacological and clinical studies have validated the use of the leaves extracts and chemical constituents as active hypoglycemic agents.

Descripción botánica

Árbol caracterizado por presentar una altura cercana a los 6 metros, con ramas arqueadas y pendientes, follaje ralo, hojas alternas, caducas, con dos folíolos unidos a partir de su borde interno (dando un aspecto bilobulado) y con dos agujones curvados en las axilas foliares, de 1-6 mm de largo. Presenta flores grandes de color blanquecino, con pétalos de 6-10 cm de longitud, que hacen su aparición en primavera y verano, siendo su fruto una legumbre chata, bivalva, comprimida, que puede alcanzar hasta 15 cm de largo por dos de ancho, con semillas negras, brillantes y aplanas en su interior. La fructificación ocurre en otoño (Andersen et al., 1997; Lahitte et al., 1999).

Nota: Con el nombre de *pata de vaca* también se conoce a *Bauhinia forficata* Link. subsp. *pruinosa* (Vogel) Fort. et Wund.

Distribución geográfica - Ecología

El género *Bauhinia* agrupa a unas 300 variedades de plantas de clima tropical y subtropical. La especie *Bauhinia forficata* es originaria de Asia, habiéndose adaptado muy bien en el este de Brasil; en tanto *Bauhinia candicans* se encuentra en varias regiones subtropicales de Sudamérica, especialmente en el sur del Brasil, Paraguay, litoral de Uruguay, norte y noroeste de Argentina. Crece silvestre en algunos campos o bosques ralos, siendo frecuentemente cultivado como ornamental en calles, parques y jardines.

Agrotecnología del cultivo

Esta especie es aprovechada a partir de la recolección de ejemplares silvestres o cultivados como ornamentales. En Brasil existen trabajos de mejoramiento y cultivo de *Bauhinia* spp. Se reproduce con cierta facilidad a partir de semillas, caracterizando por su crecimiento medianamente rápido. Es conveniente

remojar las semillas previamente para ablandar los tegumentos y favorecer la germinación. También puede multiplicarse por esquejes que se hacen enraizar y después se llevan a vivero hasta que alcancen un desarrollo, tal que, puedan ser plantados en el campo. Se recomienda plantarlo en otoño o invierno por poseer un follaje caduco. En su hábitat natural se lo encuentra sobre suelo húmedo bien provisto de materia orgánica, aunque también se adapta a terrenos calizos y áridos. Puede cultivarse a pleno sol, pero acepta también una media sombra.

El riego debe ser moderado. Después de la floración es conveniente hacerle una poda liviana, para así evitar que se abra la copa. Las raíces superficiales poseen yemas y generan matorrales al brotar. Por ello, cuando se observan retoños en su base, deben eliminarse rápidamente. Es un árbol resistente, soportando los ataques de plagas y enfermedades. Las semillas suelen estar más desprotegidas y por ello son atacadas por gorgojos (Herbotecnia, 2004; Roitman, 2005).

Parte utilizada

Hojas.

Adulterantes

La adulteración se da por lo general con distintas especies del género *Bauhinia*.

Historia

Su denominación científica es en honor a los botánicos suizos del siglo XVI Juan y Gaspar Bauhin, quienes eran gemelos, en una clara analogía con las hojas bilobuladas de la especie que describieron. El término *forficata* proviene del latín *forficis*, que significa *con forma de tijeras*, en alusión a la forma de las hojas (Lahitte et al., 1999). El nombre inglés *orchid tree* alude a la semejanza de sus flores con *orquídeas*, en tanto el parecido de su madera con la *caoba*, ha hecho que se le designe también como *falsa caoba* o *caúba*. Antes de conocerse sus propiedades hipoglucemiantes, los nativos sudamericanos empleaban la infusión de sus hojas para lavar y cicatrizar heridas, y por vía interna como diurético, digestivo y expectorante. En cambio los mapuches patagónicos ya empleaban esta planta como anti-diabética (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

En Argentina, Soraru y Bandoni (1978) mencionan el empleo de las hojas en infusión como hipoglucemiantes, estomacales y antitusígenas; y las hojas y la corteza como astringente y antiséptica en gargarismos. Toursarkissian (1980) cita a varios autores, mencionando propiedades astringente, hipo-

glucemante, anticitarral y estomacal. Ragonese y Milano (1984) y Andersen et al. (1997) indican que es usada en medicina popular contra la diabetes, y como antihemorroidal, aplicando las hojas en forma de baño de asiento, aprovechando así sus cualidades astringentes.

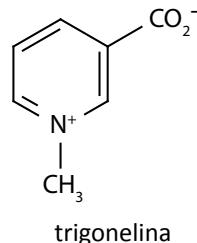
El empleo de las hojas como hipoglucemante, comúnmente se asocia con *Phyllanthus sellowianus (sarandi)* en cocimiento. La infusión de hojas es empleada en Brasil como hipolipemiante, diurética, hipoglucemante, expectorante, y astringente tanto para lavar úlceras, heridas, llagas o aftas bucales en forma de gargarismos. Aplicada en cuero cabelludo se recomienda como anticaspida (Mors et al., 2000; Simoes et al., 1986; Troján Rodrigues et al., 2012). En Paraguay se agrega al mate *tereré* como refrescante y diurético. Los indígenas *tobas* del este del Chaco beben el decocto de las hojas para tratar catarros y como digestivo (Alonso Paz et al., 1993).

Otros usos

Muy empleado como ornamental en plazas y calles. Su madera es medianamente pesada y muy dura, con un peso específico entre 0,625-0,660 kg/dm. Aún semejando a la *caoba*, se emplea muy poco en la fabricación de muebles o utensilios debido a la dureza de su madera (Líate et al., 1999).

Constitución química

Las hojas contienen saponinas, taninos, trigonellina, terpenoides, trazas de fenoles y alcaloides, flavonoides (*rutina*, *queracetina*, *queracetina-3,7-O-dirhamnósido*, glicósidos derivados del kempferol: *kempferitrina*, *kaempferol-3,7-O-dirhamnosido* y otros), antocianidinas, esteroles (β-sitosterol), glucósidos esteroidales (*xilopiranósido*, *ribofuranósido del clionasterol*), proteínas (0,59%), minerales (potasio, calcio, hierro, magnesio, zinc y cobre). Las semillas contienen un aceite fijo (Almeida Costa, 1942; Bandoni et al., 1972; Iribarren y Pomilio, 1983; Da Silva et al., 2000; Gralato Lima et al., 2007; Ferreres et al., 2012; Sayago et al., 2013). El flavonoides kemperitrina suele usarse de marcador en el control de calidad de la droga vegetal (Engel et al., 2008).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Indudablemente la principal actividad señalada para *pezuña de vaca* radica en sus propiedades hipoglucemiantes, testeadas tanto en animales como en pacientes diabéticos tipo II. No obstante, se requiere mayor cantidad de estudios clínicos para constatar su verdadera eficacia en esta patología. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas ensayadas de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta:

Actividad hipoglucemiante: Los extractos de *pezuña de vaca* demostraron actividad hipoglucemiente en ratas normales y en ratas con diabetes inducida por *alloxano*. La misma se atribuyó a la acción conjunta de la *trigonelina* (presente también en las especies *Trigonella foenum-graecum* y en *Lupinus termis*), β -sitosterol y flavonoides (Juliant, 1941; Shani et al., 1974; De Lima et al., 1986; Lemus et al., 1986). El β -sitosterol demostró propiedades hipoglucemiantes en ratas con diabetes experimental y en humanos diabéticos tipo II, a las tres horas de ser administrado por vía oral (12 mg/k) y endovenosa (5 mg/k). (Adriazola, 1978; Ramírez, 1976; Modesto-Filho et al., 1988).

En modelos animales de diabetes inducida por *alloxano* y *estreptozotocina*, los extractos hexánico y acuoso de *B. forcifata* y *Rubus ulmifolius* (*zarzamora*) resultaron efectivos. Sobre animales normoglucémicos no produjeron cambios significativos. La actividad de *pezuña de vaca* resultó mayor en los animales aloxanizados (39%) y algo menor que *Rubus ulmifolius* en ratas diabéticas bajo inducción de *estreptozotina* (Lemus et al., 1997; 1999).

En otro ensayo en ratas normales y con diabetes experimental (*aloxano*), la administración por vía oral del extracto n-butanólico demostró efectos hipoglucemiantes en ambos casos. Dicho efecto fue observado en ratas normales con dosis de 500 y 600 mg/k luego de 1 y 2 horas de administrado, respectivamente. Sin embargo, en animales con hiperglucemia por alimentación rica en carbohidratos, dicho extracto no demostró eficacia. En los animales con diabetes experimental, se observó un efecto hipoglucemiante a la hora de administración, con una dosis de 800 mg/k, manteniéndose el efecto durante 3 horas (Silva et al., 2002).

En ratas diabéticas bajo inducción de *estreptozotocina*, el suministro de un extracto seco de hojas de *pezuña de vaca* a lo largo de siete días, demostró efectos hipoglucemiantes en dosis de 200 mg/kg (Da Cunha et al., 2010). Por otra parte, la decocción de la hoja administrada a ratas con diabetes inducida por *estreptozotocina* diariamente como

sustituto del agua a lo largo de 1 mes, produjo un descenso significativo de la glucemia tanto a nivel plasmático como urinario. Los autores postularon un mecanismo de acción similar a las *biguanidas* a través de una inhibición de la neoglucogénesis (Pepato et al., 2002).

Fuentes et al. (2004) estudiaron el efecto de diferentes fracciones del extracto metanólico de las hojas en un modelo de diabetes inducida experimentalmente en conejos. Por un lado, se observó que el extracto crudo (8 mg/kg) posee actividad hipoglucémica, además de inducir levemente la excreción urinaria de glucosa. Con respecto a las fracciones, la mayor actividad se observó en la butanólica. La fracción en cuestión también redujo los niveles de glucosa en sangre, no sólo en los animales tratados, sino también en aquellos normales. En un estudio posterior, los autores observaron que el extracto butanólico de las hojas estimula la absorción de glucosa en glándulas gástricas aisladas de conejos normales y aloxanizados (Fuentes y Alarcón, 2006). El extracto (0.001-0.07 mg/mg proteína) actuó en forma dosis-dependiente y en forma similar a la insulina (1-100 nM).

Un trabajo reveló actividad antioxidante *in vitro* de la infusión de hojas de *pezuña de vaca*, la cual fue ejercida sobre el anión superóxido y sobre el 2,2'-azino-bis(ácido 3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) (ABTS), lo cual sugiere un mecanismo protector de las complicaciones diabéticas vinculadas a estrés oxidativo (Khalil et al., 2008). Recientemente se pudo comprobar que la infusión de las hojas de *pezuña de vaca* protege el páncreas en condiciones de agresión por aloxano. No solo desciende los niveles de glucemia en esas circunstancias, sino que aumentan la producción de gránulos del citoplasma, aumenta la actividad de los islotes de Langerhans y estimula la producción de insulina (Marrins et al., 2012). En su conjunto, los resultados preclínicos hasta aquí presentados indican que *B. candicans* incrementa el metabolismo periférico de glucosa y ejerce protección al tejido pancreático.

Con respecto a los resultados en humanos, se han llevado a cabo un estudio clínico realizado por Modesto-Filho et al. (1988), el cual demostró un efecto hipoglucémico en pacientes diabéticos con una dosis de 3g/día de hojas durante un período de dos meses. Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en un estudio de Russo et al. (1990), quienes compararon el extracto con un placebo en un estudio randomizado y de doble ciego en dos grupos de sujetos normales (10 pacientes por grupo) y dos grupos de pacientes con diabetes tipo II, recibieron la dosis de 3 g diarios de hojas en infusión durante 56 días, sin observar efectos hipoglúcemicos por efectos del tratamiento.

Otras acciones de interés: Los extractos poseen actividad antibacteriana y fungicida (Lorente *et al.*, 1981). Observando la composición de los *flavonoides*, los mismos tendrían actividad diurética y protectora capilar, lo cual podría explicar la diuresis observada *in vivo* por administración de una tintura (Luz *et al.*, 1996). Otras especies de *Bauhinia* de la India, muy emparentadas con *pezuña de vaca*, demostraron efectos benéficos en casos de diarrea debido a su alto tenor en taninos (Siddiqui y Husain, 1991; Yadava y Tripathi, 2000) y contra *Plasmodium sp.*, organismos responsables de los cuadros de malaria (Mukherjee, 1991). Los extractos etanólico y butanólico de las hojas de *B. forficata* demostraron efectos antioxidantes *in vitro* frente al radical DPPH. Dicha actividad depende de los *flavonoides* presentes en las hojas (Arigony *et al.*, 2004). De modo similar, la infusión de las hojas (rica en flavonoides) demostró atemperar el daño oxidativo sobre glóbulos rojos humanos expuestos experimentalmente frente a altos niveles de glucemia (Salgueiro *et al.*, 2013). Por otra parte, la decocción de las hojas demostró inhibir la peroxidación lipídica inducida por nitroprusiato de sodio ($IC_{50} = 12.08 \mu\text{g/mL}$) y $\text{Fe}(2+)/\text{EDTA}$ ($IC_{50} = 41.19 \mu\text{g/mL}$) (Peroza *et al.*, 2013). En tanto, vale la pena destacar que la actividad antiedematogénica *in vivo*, asociada a la acción analgésica periférica, demostró fuertes indicios de que el extracto bruto de la planta posee acción antiinflamatoria (Luz *et al.*, 1996). A nivel neurológico, la decocción de las hojas demostró en ratas reducir los movimientos masticatorios involuntarios en vacío inducidos por haloperidol (Peroza *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

Sobre uso tradicional: No se reportan efectos adversos a través del uso popular.

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Los estudios de toxicidad aguda en ratones con dosis de 0,87 g/k de un extracto acuoso liofilizado (estimada en 100 veces la dosis normal de una persona adulta) a lo largo de 15 días, no arrojaron ninguna muerte, variaciones en el peso, comportamiento, o autonomía de los animales. Únicamente se constató, luego de la necropsia, un cambio de coloración en los riñones

(Gorzalczany *et al.*, 1999). En otro estudio de toxicidad aguda, se observó que el extracto bruto administrado por vía intraperitoneal provocó la muerte de un 50% de los animales con una dosis de 2,85 g/kg. A las dosis testeadas de 0,5 a 5,0 g/kg vía oral, el extracto no mostró efectos tóxicos, motivo por el cual se concluyó que a las dosis comúnmente utilizadas, la tintura de *B. candicans* no posee toxicidad (Luz *et al.*, 1996). En un estudio de toxicidad a lo largo de 30 días, la decocción de hojas de pezuña de vaca no arrojó efectos tóxicos en los roedores de experimentación (Pepato *et al.*, 2004). De acuerdo con experiencias *in vitro* la administración muy prolongada o consumo crónico de extractos acuosos o tinturas de *B. forficata*, exhiben una actividad inhibitoria de la enzima *peroxidasa tiroidea* del orden del 50%, lo cual puede llevar a cuadros de bocio e hipotiroidismo, en especial en áreas carentes de yodo (Neto *et al.*, 2001).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: En relación a la actividad mutagénica, es interesante destacar que en un estudio realizado por Sugai (1996), no se observó mutagenicidad para la infusión de *B. candicans* en el Test de Ames realizado en condiciones normales. No obstante, cuando se realizó el test en presencia de un sistema de activación metabólica (inductores), se observó actividad mutagénica en relación a la mutación espontánea para TA100 (2,7 veces con 355 mg/pl).

Contraindicaciones

No administrar en pacientes hipotiroides, en especial durante tratamientos muy prolongados con esta especie. No se ha demostrado la inocuidad de esta especie en embarazo y lactancia.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 1-2 %. Tomar 2-3 tazas diarias, preferentemente después de las comidas.

Decocción: Al 20 %. Se administran 3-4 tazas diarias.

Tintura: 30 g de hojas en 1000 cc. de alcohol de 70°. Se administran 30-40 gotas, 3 veces al día.

Vía externa: 25 g/l de las hojas, en forma de emplastos o baños de asiento.

Referencias

- Adriazola V. Estudio fitoquímico y farmacológico de *Bauhinia candicans* B. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Santiago: Universidad de Chile, 1978.
- Almeida Costa O. Estudio farmacoquímico de Pezuña de vaca. Rev Flora Med. 1942; 9: 175.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F, Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Montevideo (Uruguay): Fin de Siglo, 1993.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la Provincia de San Luis. Anales de Saipa 1997; 15: 217-227.
- Arigony A, Dorneles V, Zuanazzi S, Angelo J, et al. Atividade antioxidante de extratos etanólico e butanólico de *Bauhinia forficata* Link. VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-77.
- Bandoni A, Mendiondo R, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine Medicinal Plants. I. Folklore and Phytochemical Screening. Lloydia. 1972; 35: 69-80.
- Da Cunha A, Menon S, Menon R, Couto A, et al. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. Phytomedicine. 2010; 17: 37-41.
- Da Silva K, Biavatti M, Leite S, Yunes R, et al. Phytochemical and pharmacognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link. Z Naturforsch. 2000; 55: 478-480.
- De Lima T, Takahashi R, Morato G. Avaliação da possível atividade antidiabética da bahuinia forficata. IX Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Rio de Janeiro, 1986.
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Buenos Aires: Peuser, 1928.
- Engel I, Ferreira L, Cechinel filho V, Meyre Silva C. Controle de qualidade de drogas vegetais a base de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). Bras J Pharmacogn. 2008; 18(2): 258-264.
- Ferreres F, Gil-Izquierdo A, Vinholes J, Silva S, Valentão P, Andrade P. Bauhinia forficata Link authenticity using flavonoids profile: relation with their biological properties. Food Chem. 2012; 134(2): 894-904.
- Fuentes O, Alarcón J. *Bauhinia candicans* stimulation of glucose uptake in isolated gastric glands of normal and diabetic rabbits. Fitoterapia. 2006; 77: 271-5.
- Fuentes O, Arancibia-Avila P, Alarcon J. Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. Fitoterapia. 2004; 75 (6): 527-532.
- Gorzalczany S, Rojo A, Rondina R, Debenedetti S, Acevedo C. Estudio de toxicidad aguda por vía oral de plantas medicinales argentinas. Acta Farm Bonaerense 1999; 18: 221-224.
- Gralato Lima L, Siqueira Ruela H, Machado Kuster R. Flavonóides presentes nas folhas de *Bauhinia forficata*. XVI Simpósio Ítalo Latinoamericano de Etnobotânica. SILAE. P-286. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Herbotecnia. Pezuña de vaca (*Bauhinia candicans*). 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Hieronymus G (1882). Plantae Diaphoricae Flora Argentinae. Buenos Aires: Kraft.
- Iribarren A, Pomilio M. Constitution of *Bauhinia candicans*. J Nat Prod. 1983; 46: 752.
- Julian C. Hipoglycemic action of *Bauhinia forficata* preparation. J Clin. 1941; 22: 17.
- Khalil N, Pepato M, Brunetti I. Free Radical Scavenging Profile and Myeloperoxidase Inhibition of Extracts from Antidiabetic Plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*. Biol Res 2008; 41: 165-171.
- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.
- Lemus I, García R, Jabsa Z, Erazo S, García H. Action hypoglycemiante de l'extrait de *Bauhinia candicans* B. Plantes Med Phytother. 1986; 20: 8-17.
- Lemus I, García R, Del Villar E. Evaluación del efecto hipoglucemiantede plantas adventicias usadas en medicina popular. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 15-20 nov 1997. Abstract P-392.
- Lemus I, García R, Delvillar E, Knop G. Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. Phytother Res. 1999; 13: 91-94.
- Lorente A, Viale A, Buschi C, González M, et al. Antimicrobial activity of some Argentine higher plants. Fitoterapia. 1981; 52: 81-85.
- Luz M, Santos C, Sato M, Arruda A. Abordagem fitoquímica e farmacológica da tintura de *Bauhinia forficata* Link Leguminosae (pata de vaca). XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen F-015.
- Martins J, Martins R, Assis I. Avaliação do efeito protetor da planta *Bauhinia forficata* em camundongos swiss diabéticos. Rev Fitoterapia 2012; 12 (S1): 53.
- Modesto Filho J, Almeida R, Galvão K, Morais R, et al. Avaliação preclínica e clínica da atividade hipoglicemiantede

- de *Bauhinia forficata*. X Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, São Paulo, 1988.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
 - Mukherjee T. Antimalarial herbal drugs. A review. Fitoterapia. 1991; 62: 197-203.
 - Neto J, Ferreira A, Kuster R, Amorin M, Carvalho D. Inibição da peroxidase tireóidea pelo extrato de pata de vaca (*Bauhinia forficata*) e de pedra hume kaá (*Myrcia uniflora*). Inst. Biofísica Carlos Chagas Filho e Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Univ. Federal do Rio de Janeiro. 2001. Resumo P131. www.tiroides2000.org
 - Pepato M, Keller E, Baviera A, Kettelhut I, et al. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction on streptozotocine-diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2002; 81: 191-197.
 - Pepato M, Martisn Baviera A, Bendramini R, Lourenco Brunetti I. Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. BMC 2004; 4 (7): 1-7.
 - Peroza L, Busanello A, Leal C, Röpke J, Boligon A, Meinerz D, Libardoni M, Athayde M, Fachinetto R. *Bauhinia forficata* prevents vacuous chewing movements induced by haloperidol in rats and has antioxidant potential in vitro. Neurochem Res. 2013; 38(4):789-96.
 - Ragonese A, Milano V. Vegetales y substancias tóxicas de la Flora argentina. Enciclopedia Arg Agric Jard. 2 ed. Buenos Aires: Acme, 1984; (II) Fasc. 8-2.
 - Ramírez A. Evaluación clínica y farmacológica de los extractos de *Bauhinia candicans* B. Tesis de grado para optar al título de químico-farmacéutico. Santiago de Chile. Universidad de Chile, 1976.
 - Roitman G. Pata de Vaca: Pura Elegancia. Rev Viva. 13 Marzo, 2005.
 - Russo E, Reichelt A, De Sa J. Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. Braz J Med Biol Res. 1990; 23: 11-20.
 - Salgueiro A, Leal C, Bianchini M, Prado I, Mendez A, Puntel R, Folmer V, Soares F, Avila D, Puntel G. The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. pruinosa tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. J Ethnopharmacol. 2013; 148(1):81-7.
 - Sayago C, Camargo V, Barbosa F, Gularce C, Pereira G, Miotto S, Cechinel Filho V, Luiz Puntel R, Folmer V, Mendez A. Chemical composition and in vitro antioxidant activity of hydro-ethanolic extracts from *Bauhinia forficata* subsp. pruinosa and B. variegata. Acta Biol Hung. 2013; 64(1):21-33.
 - Shani J, Goldschmied A, Joseph B, Ahronson Z, Sulman F. Hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum* and *Lupinus termis* (Leguminosae). Arch Pharmacodyn Terap. 1974; 210: 27-37.
 - Siddiqui M, Husain W. Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. Fitoterapia. 1991; 62: 325-329.
 - Silva F, Szpoganicz B, Pizzolatti M, Willrich M, De Souza E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2002; 83: 33-37.
 - Simoes C, Auler Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stehmann J. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul, Brasil. Ed Universidade do Rio Grande do Sul, Brasil, 1986.
 - Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular argentina. 1 ed. Buenos Aires: Albatros, 1978.
 - Sugai J. Avaliação do potencial mutagénico de infusos de algumas plantas usadas na medicina popular brasileira a través do teste de Ames. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen F-190.
 - Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
 - Trojan Rodrigues M, Alves T, Soares G, Ritter M. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. J Ethnopharmacol. 2012; 139(1):155-63.
 - Yadava R, Tripathi P. A novel flavone glycoside from the stem of *Bauhinia purpurea*. Fitoterapia. 2000; 71: 88-90.

Pingo pingo

Nombre Científico: *Ephedra americana* Humb. & Bonpl. ex Willd.

Sinonimias: *Ephedra andina* OPEP. ex C.A.Mey.

Familia: Ephedraceae.

Nombres populares:

Español: *pingo pingo, tramontana, solupe* (Argentina), *pinco pinco, cola de caballo, condorsara, likchanya, pachatara, pfirco, pfuico, suelda con suelda, suelda-suelda, wacua*, etc (Perú y países andinos).

Portugués: *morando do acre, pingo pingo*.



Resumen

El *pingo pingo* (*Ephedra americana* – Efedráceas) es una especie de amplio uso medicinal en las zonas andinas comprendidas entre Perú y Argentina. La presencia de efedrina podría constituirse en un elemento limitante para su uso en algunos pacientes, aunque las concentraciones del alcaloide en la parte aérea de la planta no serían significativas. Los estudios farmacológicos preliminares determinaron algunos resultados promisorios, entre ellos actividad antiinflamatoria, antiulcerosa gástrica e inmunoestimulante.

Summary

Pingo pingo (*Ephedra americana* – Ephedraceae) is a widely used medicinal plant in the Andean areas ranging from Peru to Argentina. The presence of ephedrine, however, could be considered as a limitation in its use among some patients, although the content of this alkaloid in the aerial parts seems to be low. Some preliminary pharmacological studies have shown antiinflammatory, antiulcerogenic and immunostimulant activity in the extracts.

Descripción botánica

Arbusto dioico, erecto, que alcanza hasta 3 metros de altura; rizomatoso; ramas siempreverdes, equisiformes, teretes, articuladas, virgadas, tornando sarmentosas en la adultez. Hojas reducidas a escamas, 5-14 mm long., opuestas y decusadas (rara vez en verticilos de 3), basalmente connadas formando una vaina, dientes (o sector apical libre de las hojas) subulados, coriáceos, sin márgenes hialinos, por lo común castaño claros, raramente grisáceos. Flores dispuestas en estróbilos unisexuales, éstos axilares, sésiles, opuestos o algunas veces en verticilos de 3; brácteas opuestas y decusadas, sin alas, variadamente connadas en la base (Desmarchelier NeoTropico.net).

trándose restringida a la Cordillera de los Andes de Ecuador, Perú, Bolivia y Argentina. En nuestro país *E. americana* se halla además de la Cordillera, en zonas serranas, cubriendo un área que parte desde el noroeste hasta la provincia de San Luis (Ratera y Ratera, 1980). Se encuentra desde los 500 m hasta los 4.500 m., principalmente en la formación andina de "Puna". Comúnmente encontrada en laderas rocosas o sitios pedregosos, también en estepas de gramíneas. Ocasionalmente crece en la formación de "Lomas" (zonas costeras con vegetación de neblina principalmente del Perú). (Palacios Vaccaro, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Por ser una especie ampliamente distribuida en la naturaleza y de poca importancia económica, no se desarrolló el cultivo de la misma. La planta se multiplica por división de matas, retoños o semillas (Andersen et al., 1997). Requiere suelos arcilloso-arenosos, bien drenados y soleados. Se re-

Distribución geográfica - Ecología

El género *Ephedra* consta de unas 40 especies distribuidas en las regiones templadas y tropicales de Europa, Asia, Norte y Sud América. En Argentina se identificaron nueve especies del género, encon-

comienda realizar la propagación por semillas en otoño, y en invernadero. Las plántulas deben separarse por individuo tan pronto como sea posible, y conservarlas en invernadero por lo menos durante el primer invierno (Huxley, 1992).

Parte utilizada

Se utilizan las partes aéreas.

Adulterantes

Si bien no se señalan adulteraciones, probablemente puedan existir confusiones con otras *efedras* empleadas con fines similares y también denominadas *pingo pingo* o *tramontana* (*E. breana*, *E. tweediana*, *E. triandra*, *E. frustillata*, etc). Se llevaron a cabo estudios anatómicos sistemáticos entre *E. americana* y *E. triandra* a efectos de establecer elementos diagnósticos que permitan una correcta identificación de las mismas (Scaglione y Gurni, 1991). Los trabajos de caracterización de taninos condensados (proantocianidinas) en el género podrían servir de guía diferencial en algunos casos puntuales. Las proantocianidinas se ubican en corteza, y de manera variable en epidermis y médula. Un carácter diferencial con *E. triandra*, por ejemplo, es la ausencia de taninos en esta última (Ricco et al., 2004).

Historia

La planta cuenta con una rica historia de uso desde la época de los Incas en el Perú. Cobo (1985), en su "Historia del Nuevo Mundo", hacía referencia que los botánicos españoles describían a esta planta como "una mata de 3-4 estados de alto, similar a la retama, muy ramificada y de una frutilla colorada del tamaño de un garbanzo". Los indígenas de entonces la utilizaban como astringente, antiinflamatorio, diurético, hemostático y antidisentérico. En "Comentarios Reales de los Incas", Garcilazo de la Vega (1959) mencionaba que "mezclados sus polvos con sal y clara de huevo, sueldan las fracturas de los huesos". Esta última mención daría origen a uno de sus nombres vernáculos: *suelda con suelda*. El nombre *Ephedra* proviene del griego y significa "sobre el agua". Al parecer, esta denominación fue conferida erróneamente por Plinio en su confusión con plantas del género *Equisetum*, dado el parecido de sus tallos y su cercanía a los cursos de agua (Alonso, 2004). En Argentina, Hieronymus (1882) mencionaba su empleo como antivenéreo.

Usos etnomedicinales

En Argentina las partes aéreas de *pingo pingo* se consideran astringentes y antiinflamatorias (Toursarkissian, 1980), mientras que la infusión de los gajos se emplea como diurético y para ciertas

enfermedades de las vías urinarias. También se usa para combatir el empacho en los niños (Ratera y Ratera, 1980). Junto a *Krameria illuca* ("chipi-chape") tiene indicación de uso como antivenéreo (Ricco et al., 2002).

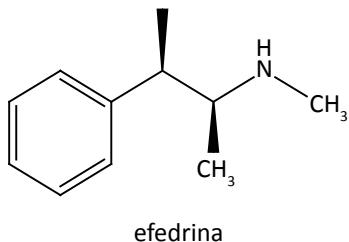
En el Perú, Soukup (1986) menciona el empleo del tallo y la raíz como diurético y depurativo de afecciones urinarias, y en el abordaje de piorreas e inflamaciones de las encías. También es considerada descongestiva y depurativa (Rutter, 1990). Por otra parte, se emplea la decocción de la planta entera (10 g/l) como antidisentérico (4 tazas al día, vía interna) y en la resolución de aftas bucales o hemostático (vía externa). En afecciones renales y como diurético, recomiendan la decocción del polvo de la planta entera (4 cucharadas/litro) más una cuchara/litro de barba de choclo (*Zea mays*). Hervir 10 minutos. Tomar un vaso, 3-4 veces al día (Palacios Vaccaro, 1997). En Brasil, se utilizan los frutos y ramas como hemostático frente a hemorragias (Mors et al., 2000).

Otros usos

Empleo ocasional como forrajera. Algunos camélidos comen sus hojas, tallos y frutos, siendo de muy baja palatabilidad para el ganado ovino.

Constitución química

Si bien no existen muchos estudios fitoquímicos con *E. americana*, se determinó la presencia de *efedrina* y *pseudoefedrina* en la mayoría de las especies americanas del género (*Ephedra triandra*, *E. tweediana*, *E. ochreata* y *E. breana*) siendo dudosa su presencia en *E. andina* (Calastreme Cortejarena, 1951; Gurni y Moreira, 1973). Willamán y Schubert (1961) hallaron *efedrina* en esta especie. Según Palacios Vaccaro (1997), en la planta entera de ejemplares del Perú se identificó *efedrina* (0,38%), *pseudoefedrina*, *N-metilefedrina*, *taninos* y *flavonoides*. Otros trabajos identificaron abundantes compuestos fenólicos junto a glucósidos y azúcares reductores. Los flavonoides identificados por espectrofotometría UV-visible fueron: *hesperidina*, *crisina*, *5,7,3'-4'-tetrahidroxi-6,8'-di-R-flavona*, *5,7,3'-trihidroxi-6,4'-dimetoxiflavonol*, *4'-hidroxí-7-metoxi-5-O-glucosil-flavonona* (Bonilla Rivera, 1999). Estudios realizados en Buenos Aires identificaron taninos condensados en tallos herbáceos, determinados por la presencia de monómeros, oligómeros y polímeros basados en *delfnidina*. En tallos lignificados se hallaron monómeros y oligómeros de bajo peso molecular que por hidrólisis ácida originan *apigeninidina* (Ricco et al., 2002).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios farmacológicos en esta especie se describen en forma resumida a continuación:

Acción sobre el S.N.C.: Se determinó que las especies del género *Ephedra* contienen los alcaloides **efedrina** y **pseudoefedrina**, los cuales derivan del núcleo **fenil-etilamina**. La actividad de estos alcaloides es de tipo simpaticomimética (α y β -adrenérgico) estimulando el centro respiratorio en bulbo, generando liberación de noradrenalina en neuronas posganglionares, elevando la presión arterial (por vasoconstricción periférica), el ritmo cardíaco, y estimulando la diuresis. Pueden generar un aumento transitorio de la glucemia junto a un incremento del gasto metabólico y termogénico. Finalmente estos alcaloides cumplen un rol terapéutico en el tratamiento de asma, congestiones nasales y algunas alergias (Alonso, 2004). Cabe consignar que para producir los efectos señalados, debe existir una determinada concentración de *alcaloides*, como sucede en el caso de *E. sinensis*, cuyos tenores oscilan entre 0,5-2%. Es muy probable que en *E. americana* existan porcentajes bastante menores a los observados con la especie china. Por ejemplo, en *Ephedra triandra* (especie muy emparentada) el total de alcaloides fue del 0,038% (Correa, 1947).

Acciones antiinflamatoria, antiulcerosa, e inmunoenestimulante: Respecto a los estudios biológicos realizados con *E. americana*, se determinó la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de partes aéreas (vía oral) en un modelo de edema plantar bajo inducción con *caragenina*, obteniéndose una actividad del 28%. El mismo extracto, en dosis de 10, 100 y 200 mg/k demostró actividad antiulcerosa en ratas (bajo inducción por *indometacina*), del orden del 8,6, 31 y 44.8%, respectivamente. Los ensayos de motilidad intestinal con el mismo extracto y concentraciones, mostraron una reducción del 28, 40 y 31%, respectivamente. Por otra parte, los estudios inmunológicos demostraron un efecto inmunoestimulante del extracto etanólico (dosis de 100 mg/k)

de manera similar a la *isoprinosina*, determinando un incremento de la tasa de anticuerpos (especialmente IgE). Teniendo en cuenta la rica constitución de **flavonoides** en el extracto etanólico, se postula a estas sustancias como responsables de las actividades descriptas (Bonilla Rivera, 1999; Bonilla Rivera y Pareja Pareja, 2001).

Actividad antimicrobiana: Los estudios efectuados con el extracto etanólico arrojaron un buen efecto inhibitorio sobre *Bacillus subtilis*, con un halo inhibitorio de 14 mm. Los resultados sobre otros microorganismos (*Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella cholerae*) fueron discretos, dando halos inhibitorios entre 9 y 11 mm (Bonilla Rivera y Pareja Pareja, 2001).

Otras actividades de interés: El extracto etanólico se comportó como un elemento activo desde el punto de vista biológico, al generar una CL_{50} = 2.916 µg/ml en el test de *Artemia salina*. Asimismo, el extracto de los tallos mostró citotoxicidad frente a células KB de carcinoma nasofaríngeo humano (Roersch, 1994). La presencia de *proantocianidinas* en los tallos herbáceos (polímeros de alto peso molecular basados en delfnidina) serían responsables de la impalatabilidad que generan estos componentes, por precipitación de las proteínas de la saliva, contribuyendo así a la defensa de la planta frente a herbívoros que la incluyen en su dieta (Ricco et al., 2002).

Toxicología - Efectos adversos

Los efectos adversos y/o tóxicos estarían vinculados a la presencia de alcaloides en la planta entera y sus correspondientes efectos estimulantes en SNC y aparato cardiovascular principalmente (ver Farmacodinamia). Estudios de toxicidad aguda en ratones por vía oral, demostraron para el extracto etanólico una DL_{50} = 5.360 mg/k, lo cual evidencia la muy baja toxicidad del extracto (Bonilla Rivera, 1999). Los estudios de toxicidad crónica efectuados con el extracto etanólico de partes aéreas, en dosis de 50 mg/k, no produjeron muertes en los animales (ratones), ni produjeron alteraciones en árbol urinario, aunque sí generaron una disminución en los niveles de *colesterol* y *triglicéridos* (Bonilla Rivera y Pareja Pareja, 2001).

Contraindicaciones

La presencia de alcaloides hace no recomendable el suministro de extractos o infusiones de *E. americana* durante el embarazo, lactancia y niños.

Status legal

En Argentina, es común la venta en herboristerías de partes aéreas de *E. americana*. Respecto a la prohibición de registro de *efedras* como suplemento dietario, el ANMAT (Resolución nº 1637/2001, anexo II) no hace mención a *E. americana* (ANMAT, 2001). La American Herbal Products Association recomienda limitar el consumo diario de alcaloides vinculados con la *efedrina*, hasta 120 mg al día, repartidos en 4

tomas iguales. La dosis máxima propuesta en EE.UU por la FDA y GAO (General Accounting Office) es de 24 mg diarios (hast 8 mg por cápsula).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 2%. Hasta 3 tazas al día.

Decocción: 10 g/l a partir de la planta entera (Palacios Vaccaro, 1997).

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus. 2004; 425-428.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la Provincia de San Luis. Anales de Saipa. 1997; 15: 217-221.
- ANMAT. Suplementos Dietarios. Disposición Nº 1637/01. República Argentina, 2001.
- Bonilla Rivera P. Investigación fitoquímica, farmacológica y de toxicidad DL50 de *Ephedra americana*. Ciencia e Investigación. 1999; 2: 1-8.
- Bonilla Rivera P, Pareja Pareja B. Flavonoides de *Ephedra americana*. Acción biológica sobre el sistema inmunológico. Ciencia e Investigación. 2001; 6: 1-21.
- Bown D. *Encyclopaedia of Herbs and their Uses*. London: Dorling Kindersley, 1995.
- Calastreño Cortejarena A. Estudio fitoquímico de tres especies argentinas del género *Ephedra*. Rev Invest Agric. 1951; 5: 375-392.
- Cobo B. Historia del Nuevo Mundo. Sociedad de Bibliófilos Españoles. Tomo IV. Sevilla: Biblioteca Nacional del Perú, 1985.
- Correa B. Alcaloides en *Ephedra triandra*. Anales Farm y Bioq. 1947; 18: 70.
- Froilán Arenas G, Ponce F, Torres Vela A. Propiedades Medicinales de las Especies *Ephedra americana* (pinco-pinco) y *Lactuca sativa* (lechuga). Programa Profesional de Farmacia y Bioquímica. Universidad Católica de Santa María Apartado 1350 Arequipa-Perú. www.ucsm.edu.pe/cicacinv/veritas6.htm
- Garcilazo de la Vega. Comentarios Reales de los Incas. Parte I. Capítulos XI-XV. Lima (Perú): Librería Internacional del Perú. 1959.
- Gurni A, Moreira J. Estudio quimiotaxonómico de las especies de Ephedra de la Flora Argentina. I Rev Fac Agron. 1973; 18: 520-525.
- Gurni A, Wagner M. Progresos realizados en estudios fitoquímicos de especies argentinas del género *Ephedra* (Ephedraceae). Acta Farm Bonaerense. 1988; 7: 19-23.
- Hieronymus J. Plantae Diaforicae Florae Argentineae. Bol Acad Nac Cienc. 1882; 4: 200-598.
- Huxley A. *The New RHS Dictionary of Gardening*. London: MacMillan Press, 1992.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Palacios Vaccaro J. Plantas medicinales nativas del Perú. Lima (Perú): Serie Ciencias. CONCYTEC, 1997.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en la medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Ricco R, Vai G, Sena M, Wagner A, Gurni A. Progresos realizados en el estudio de taninos condensados de *Ephedra americana* Humb. Et Bonpl. ex Wild. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract 29.
- Ricco R, Kathrein F, Souto da Rosa R, Wagner M, Gurni A. Taninos condensados en especies argentinas del género *Ephedra*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-58.
- Roersch C. Plantas medicinales en el Sur andino del Perú. Vol. II. Cuzco (Perú): Centro de Medicina Andina, 1994.
- Rutter R. Catálogo de plantas útiles de la Amazonía peruana. Yarinacocha: Instituto Lingüístico de Verano, 1990.
- Scaglione L, Gurni A. Estudios anatómicos sistemáticos en *Ephedra americana*. Acta Farm Bonaerense. 1991; 10: 78-84.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana, Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Willamán J, Schubert G. Alkaloid-bearing plants and their contained alkaloids. Technical Bull 1961; 1234: 287.

Piñón

Nombre Científico: *Jatropha curcas* L.

Sinonimias: *Castiglionia lobata* Ruiz & Pav.; *Curcas purgans* Medic.; *Jatropha moluccana* Wall.

Familia: Euforbiaceae.

Nombres populares:

Español: *piñón*, *piñoncillo*, *yupur*, *tempate* (Centro y Sudamérica), *coquito* (Costa Rica), *coquillo* (Panamá), *tártago* (Puerto Rico), *jaquillo*, *piñón de purga* (Colombia), *piñón botija* (Cuba), *ñandubi-guaçú* (Argentina y Paraguay).

Portugués: *pinhão*, *pinhão-de-purga*, *mundubi-guaçu*, *peô*, *maduri*.

Inglés: *physic nut*.

Otros: *botuje pupa* (sur de África), *pignon d'inche* (islas Reunión), *medsiyen* (Haití), *ratanjyoy* (India).



Resumen

El piñón (*Jatropha curcas* – Euforbiaceae) es una planta nativa de Centroamérica y México, aunque actualmente se encuentra naturalizada en Sudamérica, África, parte de Asia y Europa. A nivel popular esta especie posee un amplio espectro de usos medicinales en todo el mundo, aunque los estudios farmacológicos más importantes se han centrado en el uso externo de las partes aéreas, en especial el látex o savia como anticandidiásico y antiverrucoso. Investigaciones recientes también dan cuenta de su utilidad en el control de vectores de esquistosomiasis, así como también de sus propiedades antimicrobianas, antivirales, anticoagulantes, antiinflamatorias, y antitumorales, entre otras. No obstante, es importante tener en cuenta que la presencia de sustancias irritantes y tóxicas limita el uso medicinal de esta especie.

Summary

Physic nut (*Jatropha curcas* – Euphorbiaceae) is a native plant to Central America and Mexico, although at present it is also widespread throughout South America, Africa, and some regions of Asia and Europe. From a medicinal point of view *J. curcas* is used in several ways, although perhaps the most important pharmacological studies have focused on the validation of the use of the aerial parts and latex in the treatment of *Candida* and warts. To a lesser extent, also on the antiparasitic, antimicrobial, antiviral, anticlotting, anti-inflammatory and antitumour activities. Since physic nut contains several irritant and toxic components, the use of this species as medicinal is somewhat limited.

Descripción botánica

Arbusto o árbol pequeño, caracterizado por presentar una altura de hasta 5-6 metros; ramaje esparrido con una savia amarillo-rojiza, viscosa y translúcida; hojas alternas, redondeado-aovadas, acorazonadas en la base, de 7-25 cm de largo, con 3-5 lóbulos; flores amarillentas, acampanadas, de 6 mm de largo; frutos en forma de cápsulas ovales de 2,5-4 cm de longitud, con semillas negruzcas en su interior de 2 cm de largo.

parte de Asia y Europa. Crece hasta los 1.500 metros s.n.m., siendo su adaptabilidad a los climas tropicales y subtropicales muy buena.

Agrotecnología del cultivo

Se propaga por estacas o semillas en cualquier época del año. La semilla sexual germina en 30 días, con un poder germinativo del 80%. Asexualmente, se emplea secciones de esquejes o estacas de 1 m de largo por 5 cm de diámetro, las que deben sembrarse en posición inclinada a una profundidad de 30 cm. El rebrote de las yemas se inicia a los 20 días. En plantaciones a nivel comercial se recomienda una siembra a marco real con un distanciamiento entre planta de

Distribución geográfica - Ecología

Es nativa de Centroamérica y México, y actualmente se encuentra naturalizada en Sudamérica, África,

5 m, obteniéndose una población de 400 individuos por hectárea. Realizar prácticas de deshierbos espontáneos durante los primeros 6 meses de plantación. Entre los enemigos naturales se encuentran las hormigas, arañas, pulgones, chinches, diabóticas, curuhinges, hongos. A nivel de autoconsumo, el piñón puede establecerse en lugares con suelo orgánico y buen drenaje ya sea en chacras nuevas, purmas o cerca a las viviendas. En un sistema más intensivo, es recomendable considerar a esta especie como un componente del estrato intermedio. El estrato superior en suelos no inundables puede estar formado por especies de copa poco voluminosa y densa como palto, palmeras, cocos, etc. Si se requiere una mayor población de la especie, puede establecerse en purmas de 5 años, en suelos de buenas características. En este tipo de explotación, el piñón sería el estrato superior y contaría con mayor iluminación y productividad. Los componentes temporales, durante los primeros 2 años del cultivo pueden ser *yuca*, *guisador*, *jengibre* o *herba luisa*. La cosecha del látex debe realizarse por las mañanas y preferentemente después de una lluvia; se practican cortes en diagonal con un cuchillo filudo sobre las ramas maduras. Se recoge el látex con un material absorbente como algodón y se traslada a un envase de vidrio. Los frutos son cosechados completamente maduros, cuando el epicarpo presente una coloración oscura, acentuándose su producción a partir del tercer año. Anualmente se obtiene alrededor de 30 kg de fruto por planta, de las cuales, 12 kg corresponden a la semilla. El rendimiento es de 12 t de frutos por hectárea y 4,8 t de semilla. Anualmente, puede presentar hasta 2 épocas de floración, generalmente se presenta en los meses de mayo y julio y la de fructificación en julio y octubre (Fuente: Siamazonia, 2005).

Parte utilizada

La materia vegetal empleada medicinalmente son las hojas frescas o secas. Para uso externo se emplea también la savia. La misma se recolecta haciendo cortes en las hojas tiernas, ramas y tallos, preferentemente en la época de lluvias. Se almacena a temperatura ambiente o en cuartos refrigerados.

Adulterantes

No se han mencionado. Por el contrario, el aceite de las semillas de piñón sirvió durante muchos años para falsificar el aceite de crotón o para hacer más activo el aceite de ricino (Arnaud, 1934).

Historia

Fuentes y Guzmán describieron en la obra "Recordación Florida" varios usos para esta especie, entre los que destacan el empleo de la savia por vía externa

para afianzar dientes flojos, como así también el del aceite de las semillas para tratar cólera y gota. También fueron los primeros en señalar la toxicidad de su savia por vía interna. El austriaco Martín Dobrizhoffer, en el primer tomo de "Abiponibus" (1784), menciona el amplio uso medicinal conferido al piñón por los indígenas. En Perú, Kumiyoshi se refería a esta especie como "árbol lactífero de hojas parecidas a las de la higuera, pero con un fruto similar al albaricoque". Los indígenas cocían las hojas y con ello obtenían un reafirmante de colores para teñir maderas de azul o carmín. Cobo, en "Historia del Nuevo Mundo", señala que los españoles, hacia el año 1648, afirmaban sobre la actividad purgante de las semillas: "...comidas media docena de semillas hacen echar todo cuanto se tiene en el cuerpo". En el noreste brasileño suele plantarse un piñón en la entrada de la casa para evitar maleficios.

Usos etnomedicinales

En Alonso (2004) y Gupta (1995) se presenta una muy buena descripción de los usos medicinales de *J. curcas*. La savia en aplicación local es muy empleada en candidiasis bucal y leishmaniasis cutánea. La decocción de las hojas se aplica tópicamente en casos de catarros y fiebre. La aplicación de las hojas frescas como compresas, resulta útil para tratar erisipela, quemaduras solares, heridas y úlceras en piel. Por vía oral las hojas son recomendadas en casos de cólicos intestinales (al igual que la decocción de la corteza), diarrea, disentería, parasitosis y hemorroides. También en casos de cataratas, gonorrea, sífilis, odontalgias, gota, lepra, neuralgias, paludismo, reumatismo y parálisis. El látex del tallo y hojas, al igual que el aceite de las semillas, se recomienda aplicarlo localmente en presencia de gingivitis, hemorroides, herpes, picaduras de insectos, úlceras y verrugas. Se lo considera un buen cicatrizante y hemostático. El látex también se utiliza como colutorio o gárgaras, en casos de gingivitis, glositis y odontalgias. El consumo de las semillas machacadas se indica en casos de edemas y estreñimiento (1 semilla por adulto ya ejerce efecto purgante). La decocción de la corteza se indica como orexigénico, galactogoga y laxante. En México le confieren también propiedades antiasmáticas, antiinflamatorias y antiparasitarias.

Es muy común el uso de esta especie en toda la región amazónica. Por ejemplo, se utiliza el látex del tallo en forma externa para tratar heridas de leishmaniasis cutánea y micosis. Las semillas son consideradas un purgante drástico, bastando una semilla por individuo adulto. Las hojas son utilizadas para sanar apostemas. En el Alto Ucayali (Perú) se le atribuyen propiedades anti-inflamatorias y cicatrizantes (de Feo, 1991). Los Tikuna en Colombia utilizan las hojas en baños de agua como febrífugo, y el látex de los pecíolos para calmar

el dolor de las encías en niños pequeños (Schultes y Raffauf, 1990). También se le atribuyen propiedades febrífrugas, antiparasitarias, antiespasmódicas, antisépticas y para tratar úlceras, hemorroides, dolor de muelas, eczema, gonorrea, gota, neuralgias, parálisis, quemaduras de sol y paludismo (Duke y Vásquez, 1994; Gupta, 1995). En la Amazonía Brasileña, las hojas son utilizadas en infusión o baños para tratar dolores de cabeza, fiebres, sinusitis, y como emético y purgante (di Stasi *et al.*, 1994).

Otros usos

Es un árbol muy utilizado como ornamental, para formar cercos vivos y como sombra para el ganado. El aceite de las semillas extraído por presión en caliente, es utilizado como combustible, lubricante e iluminante. También sirve de materia prima para elaborar jabones, velas y pintura. Las hojas se emplean para intoxicar peces y la planta entera como fumigante de insectos y raticida. En algunas regiones las semillas tostadas se comen con chile o mole, lo cual ha dado origen a su denominación de *mani de palo*. Las semillas se recolectan cuando su cáscara exterior, que normalmente es de color verde, empieza a tomar una tonalidad amarillenta. Al retirar la cáscara, encontramos otras tres semillas. Cada una de ellas contiene un 40% de aceite.

En los últimos años tanto *J. curcas* como otras especies de *Jatropha* han tomado un papel preponderante en el desarrollo de los denominados “biocombustibles”. Esto gracias a la posibilidad de transformar el aceite de las semillas a la forma de metil y etil ésteres mediante un proceso denominado “trans-esterificación” (Abdulla *et al.*, 2011). En este sentido, el piñón poseería ventajas competitivas importantes ya que, a diferencia de otras especies aceiteras como la soja, no posee importancia alimenticia y por ende su uso en la producción de biodiesel no afectaría el suministro de alimentos.

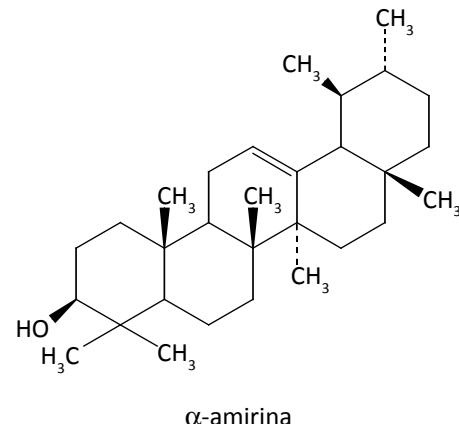
El aceite del piñón no sería el primer carburante natural que se utiliza. Hasta ahora, los científicos extraían aceite de otras plantas como la colza, una especie de col, que no crece sobre cualquier suelo ni bajo cualquier circunstancia. Así, la ventaja de *Jatropha curcas* ante la colza es su resistencia.

Constitución química

Partes aéreas: *curcúsonas A, B, C y D* (*diterpenoides*). En las hojas se identificaron *glucósidos cianogenéticos* (presentes también en corteza, fruto y raíz), *taninos, fitosteroles* en el aceite esencial (β -sitosterol, α -amirina, estigmasterol), *jatropina*, derivados flavonoides (*vitexina, isovitexina*), *saponinas esteroidales* (también en corteza). El aceite

esencial es rico en ácido grasos insaturados, destacando como mayoritario el *ácido oleico* (Akintayo, 2004). Por otra parte, se han identificado en corteza tres deoxipreusomerinas: *palmarumicinas CP1, JC1* y *JC2* (Ravindranath *et al.*, 2004a). Otros componentes aislados son: *tetradecil-(E)-ferulato, ácido 3-O-(Z)-cumaroil-oleanólico, heudelotinona, epi-isojatrogrosidiona, 2 α -hidroxi-epi-isojatrogrosidiona* y *2-metilantraquinona* (Ravindranath *et al.*, 2004b)

Látex: Contiene la proteasa *curcaína* (Nath y Dutta, 1988; 1989; 1991). También *diterpenos* (Rojanapo *et al.*, 1987), un *éster del forbol* (DHPB) (Hirota *et al.*, 1988), y la *curcaciclina A*, un octapéptido cíclico (Van den Berg *et al.*, 1995). También seis *ésteres diterpénicos*, cinco de los cuales serían novedosos (Haas *et al.*, 2002).



Raíz: diterpenoides ramnofolanos incluyendo curcúconas A-E (Liu *et al.*, 2013).

Semillas: Hasta un 40% está conformada por un aceite purgante amarillento, semisecante, que contiene los ésteres de los ácidos palmítico, esteárico (10-17%), linoleico (18-45%), oleico (45-62%), mirístico y araquidónico. Además contiene *ácido crotónico* y *ácido tiglinico*, azúcares (*rafinosa, estaquiosa, glucosa, fructosa y galactosa*), *curcina (toxoalbúmina)*, *complejo resinoesterólico*, *forbolésteres, esterasas* y *alcaloides*. Estudios biotecnológicos recientes demostraron la presencia de dos nuevas *esterasas* (JEA y JEB) y una *lipasa* (JL), las cuales serían de potencial interés industrial (biocatálisis) de *triglicéridos* presentes en solventes orgánicos (Staubmann *et al.*, 1999).

Un análisis proximal de 100 g de semilla fresca (Duke y Atchley, 1986) arrojó los siguientes resultados: humedad (6,6 g); proteínas (18,2 g); grasas (38 g); hidratos de carbono totales (33,5 g); fibra (15,5 g); agua (6,6 g) y cenizas (4,5 g).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios más importantes están centrados en el uso externo de las partes aéreas, en especial el látex o savia como anticandidiásico y antiverrucoso. Recientes investigaciones dan cuenta de la utilidad en el control de vectores de esquistosomiasis. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antibacteriana - antimicótica - antiparásitaria: La savia o látex demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Candida albicans* (Thomaso, 1989). En cambio no demostraron actividad inhibitoria frente *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* los extractos acuoso y alcohol-acetónico de las partes aéreas en concentración de 1 mg/disco (Mac Rae *et al.*, 1988). Contra el *Staphylococcus aureus* resultaron activos el extracto metanólico de las hojas (Le Grand *et al.*, 1988), la savia o látex (Fagbenro Beyioku *et al.*, 1998; Thomaso, 1989) y el extracto etanólico de la raíz y hojas (Cáceres, 1995; Cáceres y Samayo, 1989; Cáceres *et al.*, 1990). Este último también resultó activo frente a *Streptococcus pyogens* y *S. viridans*, no así frente a una gran variedad de gérmenes tales como *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *C. diphtheriae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Hystoplasma capsulatum* y *Trychosporum cutaneum* (Cáceres, 1995; Cáceres y Samayo, 1989; Cáceres *et al.*, 1990; Hussain y Beemi, 1991; Naqvi S, 1991).

Diferentes extractos de las semillas de *J. curcas* demostraron efectos antihelmínticos frente a *Haemonchus contortus* (Monteiro *et al.*, 2011). Los extractos hexánico, etilacético y metanólico de hojas de *J. curcas* demostraron actividad tripanocida frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB 900 (Abiodun *et al.*, 2012). El extracto crudo metanólico de las hojas exhibió actividad inhibitoria frente a *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium phlei*, *Candida albicans* y *Trichophyton mentagrophytes*, resultando inactivo frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Saccharomyces cerevisiae* (Villaseñor y Cariño, 2012). En concentración inferior a 0,13 mg/ml el extracto alcohol-acetónico de las partes aéreas resultó activo *in vitro* frente a *Microsporum canis*, pero fue inactivo frente a *Microsporum gypseum*, *M. fulvium*, *Trichophyton gallinae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, en estos dos últimos casos en concentración de 1 mg/disco. En tanto, el extracto acetónico-acuoso de la planta entera no mostró actividad frente *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*, al igual

que el extracto acuoso frente a *Mycosporum spp.* y cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Mac Rae *et al.*, 1988). La tintura elaborada a partir de las hojas tampoco demostró actividad frente a enterobacterias generadoras de diarrea, ni el extracto metanólico de hojas frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* y *S. mutans* (Cáceres, 1995; Cáceres y Samayo, 1989; Cáceres *et al.*, 1990; Muanza, 1994). Por su parte, las *palmarubicinas JC1* y *JC2* (presentes en corteza en abundante cantidad) demostraron poseer actividad antibacteriana *in vitro* (Ravindranath *et al.*, 2004).

En Ghana se llevó a cabo un estudio clínico para determinar la actividad antimalaríaca de un preparado herbario elaborado en base a *J. curcas*, *Gossypium hirsutum*, *Physalis angulata* y *Delonix regia*, observándose mejorías significativas en la mayoría de los pacientes estudiados (Ankrah *et al.*, 2003). Por último, los forbolésteres del aceite (tóxicos para el ser humano) presentaron actividad inhibitoria frente a *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogens*, *Pseudomonas putida*, *Fusarium sp*, *Aspergillus niger* y *Curvularia lunata* (Devappa *et al.*, 2012).

Actividad antiviral: El extracto etanólico de las hojas (95%) demostró actividad antiviral frente al *Sindbis virus* con una $CL_{50} = 1 \mu\text{g}/\text{ml}$. Frente al mismo virus, el extracto alcohol-acetónico y el extracto acuoso presentaron una actividad inhibitoria variable con una CL_{50} entre 1 y 88 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y 1 y 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. En cambio frente a *citomegalovirus*, el extracto alcohol-acetónico demostró una $CL_{50} = 7 \mu\text{g}/\text{ml}$; mientras que el extracto acuoso demostró una $CL_{50} = 22 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Mac Rae *et al.*, 1988). El extracto acuoso obtenido de ramas inhibió el efecto citopático inducido por el virus HIV en cultivos celulares (Matsuse *et al.*, 1999). Los extractos acuoso y metanólico de las hojas, demostraron citotoxicidad e inhibición de la proteína hemaglutinante del virus de la influenza A (H1N1) (Patil *et al.*, 2013).

Actividad molusquicida e insecticida: El extracto acuoso del fruto (100 ppm) presentó actividad molusquicida frente a *Biomphalaria glabrata*, vector de *Schistosoma mansoni* (Mendes *et al.*, 1984), en tanto el extracto metanólico de las hojas resultó activo frente a *Bulinus globosus* (vector de *Schistosoma haematobium*), con una $DL_{50} = 125 \text{ ppm}$ (Adewunmi *et al.*, 1980; Rug y Ruppel, 2000). También se observó actividad molusquicida a partir de los forbolésteres del aceite frente a *Oncomelania hupensis*, vector del *Schistosoma japonicum* (Liu *et al.*, 1997; Devappa *et al.*, 2012). Los huevos de *Ascaris lumbricoides* y *Necator americanus* incubados en concen-

trados de savia de *piñón* (50-100%) a temperatura ambiente, no demostraron evidencias de embrionación luego de 3 semanas de incubación (Fagbenro Beyiouku *et al.*, 1998). Finalmente, las hojas y raíces demostraron propiedades insecticidas frente a los fitopatógenos *Aulacophora foveicollis*, *Lipaphis erysimi* y *Musca domestica*, entre otros (Grainge y Ahmed, 1988; Fagbenro Beyiouku *et al.*, 1998). Finalmente, una toxina de la semilla (JC-Scrip) demostró actividad larvicia frente a *Culex quinquefasciatus* con una CL₅₀ = 0.0303 mg/ml, y en menor medida frente a *Aedes aegypti* (Chantakhan *et al.*, 2012).

Oncología experimental: Tanto el extracto en acetato de etilo como el extracto acuoso de las hojas demostraron actividad inhibitoria en el modelo de tumor en discos de papa con una CL₅₀ = 1,4 mg/ml (Muanza *et al.*, 1994). Sin embargo, el extracto etanólico de las hojas no resultó activo en el mismo modelo (Ferrigni *et al.*, 1982). Por su parte, los extractos clorofórmico y etanólico de las hojas y ramas en dosis de 12,5 mg/k, demostraron actividad inhibitoria frente a cultivos de células de leucemia linfocítica P-388. No obstante, frente a cultivos de células CA-9KB la actividad inhibitoria fue nula (Hufford y Oguntiemein, 1978). En la especie emparentada *J. macrorrhiza* se reportó la presencia de un compuesto con propiedades antitumorales *in vitro* (Gupta, 1995). También se observó actividad antitumoral para la *curcina* en el ensayo MTT, a través de un mecanismo de acción relacionado con la actividad N-glicosidasa (Lin *et al.*, 2003). La *curcina*, proteína inactivante ribosomal presente en el endospermo de *J. curcas*, demostró inducir la apoptosis del sarcoma 180 implantado en ratones, en una concentración de 100 µg/ml (Zhao *et al.*, 2012).

Actividad hemostática: El jugo de las hojas frescas demostró una interesante actividad hemostática *in vitro* medida a través de los tests de Howell, cefalina-kaolin y tiempo de Quick en sangre anticoagulada (Kone Bamba *et al.*, 1987). En otro estudio más reciente también se observó actividad anticoagulante en sangre humana para el látex (Osoniyi y Onajobi, 2003). No obstante, en bajas concentraciones se observó un efecto contrario, es decir que el tiempo de coagulación de la sangre se incrementó en forma significativa. Un fraccionamiento bioguiado del látex demostró que la actividad anticoagulante se concentra, en bajas concentraciones, en la fracción butanólica, mientras que la fracción acetato de etilo conserva las propiedades procoagulantes. En un estudio similar previo, se había observado actividad anticoagulante media para el extracto de las semillas, mostrando un valor entre 21.7 y 44.1 U/mg, de-

finido como la cantidad de extracto que duplica el tiempo de coagulación del plasma control (Milagres *et al.*, 1996).

Otras acciones de interés: El látex extraído de las partes aéreas de la planta y aplicado a 30 pacientes con verrugas plantares demostró cerca de un 100% de efectividad en cuanto a la eliminación de las mismas, al cabo de 11-20 días de tratamiento. La efectividad fue equiparable a la demostrada por aplicación de nitrógeno líquido en otro grupo de pacientes, siendo más rápida la respuesta terapéutica en este último grupo (Marroquin, 1991; 1992). Ensayos experimentales demostraron que el extracto etanólico de las hojas presenta actividad diurética en ratas en dosis de 0,125 mg/k, a través de un modelo de sobrecarga salina. A su vez, el mismo extracto, en dosis de 0,25 mg/k, demostró un efecto sedante en ratones medido por el efecto potenciador del sueño barbitúrico. En cambio, dicho extracto administrado por vía i.p. a ratones no demostró actividad analgésica, hipotensora ni anticonvulsivante. Por vía oral el mismo extracto tampoco posee actividad antiinflamatoria (0,25 mg/k) ni hipoglucemante (250 mg/k) en ratas (Dhawan *et al.*, 1977; Ronquillo *et al.*, 1988).

También en modelos animales, el extracto metanólico de la raíz demostró actividad anticonvulsivante frente a los agentes inductores *estrichnina* y *metrazole* (Adesina, 1982; Ronquillo *et al.*, 1988). Respecto al extracto butanólico de las hojas, en dosis de 0,2 mg/ml se observaron efectos antiespasmódicos en íleon aislado de cobayo bajo inducción con *acetilcolina* o con *cloruro de potasio* (Kambu, 1990). La *curcaciclina A*, un octapeptido cíclico obtenido del látex demostró actividad inhibitoria *in vitro* de la vía clásica del complemento y sobre la proliferación de linfocitos T (Van den Berg *et al.*, 1995). Por su parte, el látex diluido al 10% en aplicación tópica evidenció un efecto reparador de heridas experimentales en ratas (Salas *et al.*, 1994; Villegas *et al.*, 1997), mientras que el extracto metanólico de la raíz posee actividad antiinflamatoria tópica en un modelo de inducción de edema plantar en ratones, utilizando como agente inductor la *caragenina* (Majumdar *et al.*, 2004). El extracto metabólico de la corteza de *J. curcas* y su riqueza de polifenoles, demostró importantes efectos antioxidantes (Igbinosa *et al.*, 2011). El aceite de las semillas demostró en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, efectos hipolípidemiantes e hipoglucemiantes (Boudjeko *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

Sobre uso tradicional: El uso interno de cualquier parte de este árbol puede resultar tóxico. Si bien las semillas tostadas suelen ingerirse como alimento

en algunas regiones, se han documentado varios casos de llagas bucales por este hábito (Pöll, 1983). El empleo interno de la savia es tóxico. La aplicación externa sobre verrugas plantares provoca descamación local, irritación, cambios de coloración y escorzo en la zona de aplicación de algunos pacientes sometidos a ensayo clínico, sin que ello fuese determinante o limitante en la continuidad del tratamiento (Marroquin, 1992). El consumo accidental de semillas por parte de niños genera cuadros tóxicos intestinales, aunque no se han documentado casos letales (Kunkarni *et al.*, 2005; Chomchai *et al.*, 2011). Las principales sustancias antinutrientes y tóxicas de las semillas (ésteres del forbol, inhibidores de tripsina y fitatos) se encuentran en el endospermo (Devappa *et al.*, 2012).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Entre los elementos tóxicos de la semilla, la curcina, el ácido tiglínico, el ácido crotónico, los forbolésteres y el complejo resinoesterólico serían las sustancias más importantes (Mameesh *et al.*, 1963), lo cual ha sido confirmado en cuadros tóxicos observados en ratas (Wee *et al.*, 1988), cabras y terneros (Ahmed y Adam, 1979) y humanos, en especial niños que consumieron accidentalmente las semillas (Abdu Aguye *et al.*, 1986; Joubert *et al.*, 1984). La toxicidad se manifiesta a través de náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, gastritis severa, deshidratación y en casos severos, coma y muerte (Cáceres, 1995; Joubert *et al.*, 1984). La DL mínima calculada para el aceite de la semilla administrada por vía subcutánea en ratones, fue de 1 ml/animal (Ronquillo *et al.*, 1989).

La DL₅₀ del aceite en ratas por vía oral fue calculado en 6 ml/k. Como antídoto se ha reportado la ingesta de semillas de *Bixa orellana* (Alfonso *et al.*, 2000). Por otra parte, cabras sometidas a una dieta diaria con 1 g/k/día de semillas evidenciaron en las biopsias de hígado una importante congestión hepática acompañada de reducción en el contenido de glucógeno y alteraciones en la conformación y estructura de los hepatocitos. A nivel sanguíneo también fueron constatadas importantes modificaciones hematológicas tales como desgranulación leucocitaria, hemoconcentración, leucocitosis y cuadros de hemólisis (Ahmed y Adam, 1979; Chonkel, 1985).

En el caso de conejos, la instilación subconjuntival del jugo de la hoja evidenció un ligero efecto irritante ocular, mientras que su aplicación en mucosa bucal y peneal demostró una baja irritabilidad. En la piel de los mismos también se observó una ligera irritación. No obstante, como la piel del conejo es mucho más sensible que la piel humana, se considera que sería inocua para este último (Herrera, 1990). Finalmente los extractos acuoso y etanólico

de hojas, corteza y raíz en concentración de 40 ppm resultaron tóxicos para peces del género *Mollinesia*. De igual modo los forbolésteres de los frutos frente al pez *Cyprinus carpio* (Cáceres, 1995).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: El test de Ames realizado a partir de cinco diterpenos aislados de la raíz resultó negativo, al no comprobarse efectos mutagénicos sobre *Salmonella typhimurium TA98 y TA100* (Rojanapo *et al.*, 1987). Por su parte, los forbolésteres del piñón evidenciaron una débil actividad promotora tumoral *in vitro*, comparado frente al aceite de 12-tetradecanoilforbol (Hirota *et al.*, 1988). Además, el aceite de las semillas promueve distintas etapas del desarrollo de tumores de piel en ratones (Horiuchi *et al.*, 1987). Dicha actividad podría deberse a la presencia del éster de forbol descripto más arriba (DHPB) (Hirota *et al.*, 1988).

Contraindicaciones

Se recuerda que toda la planta puede resultar tóxica por uso interno. La presencia de glucósidos cianogénicos en las hojas sumado a la presencia de alcaloides y toxoalbúminas en la semilla contraindican terminantemente su empleo en embarazo, lactancia y niñez. La administración de los extractos metanólico, eterpetrólico y diclorometánico de los frutos de *J. curcas* producen el aborto de ratas preñadas desde etapas tempranas del implante (Goonasekera *et al.*, 1995). La aplicación del látex o savia por vía externa no debe superar las 3 semanas de tratamiento continuo.

Interacciones medicamentosas

Estudios experimentales demostraron que el extracto etanólico de las hojas potencia la actividad hipnótica de los barbitúricos (Ronquillo *et al.*, 1988).

Status legal

Esta especie presenta una monografía en la Farmacopea Francesa (9^a Ed) y en el Directorio de Drogas del Japón (1973). Existe una monografía sobre validación de uso en la Farmacopea Caribeña (Germosén Robineau, 1996). No se autoriza su registro como suplemento dietario en Argentina (ANMAT, 2001).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión - Decocción: 5 g/l a partir de las hojas. Una taza 3 veces al día. Esta es la dosificación y práctica que realizan algunas comunidades ante diferentes dolencias. No obstante se recuerda el peligro de su consumo interno.

Uso externo: Látex. Puede aplicarse hasta 3 veces al día, convenientemente diluido.

Referencias

- Abdu Aguye I, Samnusi Alafiya T, Bhusnurmath S. Acute toxicity studies with *Jathropa curcas* L. Human Toxicol. 1986; 5 (4): 269-274.
- Abdulla R, Chan E, Ravindra P. Biodiesel production from *Jatropha curcas*: a critical review. Crit Rev Biotechnol. 2011; 31: 53-64.
- Adesina S. Studies on some plants used as anticonvulsants in Amerindian and African medicine. Fitoterapia. 1982; 53: 147-162.
- Abiodun O, Gbotoshio G, Ajaiyeoba E, Brun R, Oduola A. Antitrypanosomal activity of some medicinal plants from Nigerian ethnomedicine. Parasitol Res. 2012; 110(2):521-6.
- Adewunmi C, Marquis V. Molluscicidal evaluation of some *Jathropa* species grown in Nigeria. Q J Crude Drugs Res. 1980; 18: 141-145.
- Ahmed O, Adam S. Toxicity of *Jathropa curcas* in sheep and goats. Res Vet Sci. 1979; 27: 89-96.
- Akintayo E. Characteristics and composition of *Parkia biglobossa* and *Jatropha curcas* oils and cakes. Bioresour Technol. 2004; 92: 307-310.
- Alfonso H, Tablada Pérez R, Quesada Pastor N, Carballo Velásquez N, et al. Plantas tóxicas. La Habana: Capitán San Luis, 2000.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Ankrah N, Nyarko A, Addo P, Ofosuhene M, et al. Evaluation of efficacy and safety of a herbal medicine used for the treatment of malaria. Phytother Res. 2003; 17: 697-701.
- ANMAT. Disposición Nº 1637. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial de la República Argentina. Anexo II. 23 mar 2001.
- Boudjeko T, Ngomoyogoli J, Woguia A, Yanou N. Partial characterization, antioxidative properties and hypolipidemic effects of oilseed cake of Allanblackia floribunda and *Jatropha curcas*. BMC Complement Altern Med. 2013; 13(1):352.
- Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala City: Ed Universitaria. San Carlos, 1995.
- Cáceres A, Samayoa B. Tamizaje de la actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de afecciones gastrointestinales. Cuadernos de Investigación (Guatemala, DIGI/USAC) Nº 6-89, 1989.
- Cáceres A, Cano O, Samayoa B, Aguilar L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. Screening of 84 plants against enterobacteria. J Ethnopharmacol. 1990; 30: 55-73.
- Chanthakan N, Nuanchawee W, Sittiruk R, Sunanta R. Larvicidal activity of a toxin from the seeds of *Jatropha curcas* Linn. against *Aedes aegypti* Linn. and *Culex quinquefasciatus* Say. Trop Biomed. 2012; 29(2):286-96.
- Chomchai C, Kriengsunthornkij W, Sirisamut T, Nimsomboon T, et al. Toxicity from ingestion of *Jatropha curcas* ('saboo dum') seeds in Thai children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011; 42(4): 946-50.
- Chonquel A. A propos de quelques graines toxiques existant à la Guadeloupe. Thèse Pharmacie. Montpellier, France, 1985.
- De Feo V. Uso di piante ad azione antiinfiammatoria nell'Alto Ucayali, Perù Orientale. Fitoterapia. 1991; 62: 481-494.
- Devappa R, Makkar H, Becker K. Localisation of antinutrients and qualitative identification of toxic components in *Jatropha curcas* seed. J Sci Food Agric 2012; 92(7): 1519-25.
- Dhawan B, Dubey P, Mehrotra B, Raswotgi R, Tandon J. Screening of Indian plants for biological activity. VI. Indian J Exp Biol. 1977; 15: 208.
- Di Stasi L, Hiruma C, Guimarães E, Santos C. Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. Fitoterapia. 1994; 65: 529-540.
- Duke J, Atchley A. Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants. Boca Raton: CRC Press, 1986.
- Duke J, Vásquez R. Amazonian Ethnobotanical Dictionary. Boca Raton: CRC Press, 1994.
- Fagbenro Beyioku A, Oyibo W, Anuforum B. Disinfectant/antiparasitic activities of *Jathropa curcas*. East Afr Med J. 1998; 75: 508-511.
- Ferrigni N, Putnam J, Anderson B, Jacobsen L, Nichols D. Modification and evaluation of the potato disc assay and antitumor screening of Euphorbiaceae seeds. J Nat Prod. 1982; 45: 679-686.
- Germosén Robineau L. Farmacopea caribeña. 6 ed. Dominica: Ed. TRAMIL. 1996.
- Goonasekera M, Gunawardana V, Jayasena K, Mohammed S, Balasubramanian S. Pregnancy terminating effect of *Jathropa curcas* in rats. J Ethnopharmacol. 1995; 47: 117-123.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Haas W, Sterk H, Mittelbach M. Novel 12-deoxy-16-hydrophorbol diesters isolated from the seed oil of *Jatropha curcas*. J Nat Prod. 2002; 65: 1434-1440.

- Herrera J. Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional. Livingstone (Guatemala): TRAMIL V, 1990.
- Hirota M, Suttajit M, Suguri H, Endo Y, et al. A new tumor promoter from the seed oil of *Jatropha curcas* L., an intramolecular diester of 12-deoxy-16-hydroxyphorbol. Cancer Res. 1988; 48: 5800-5804.
- Horiuchi T, Fujiki H, Hirota M, Suttajit M, et al. Presence of tumor promoters in the seed oil of *Jatropha curcas* L. from Thailand. Japanese J Cancer Res. 1987; 78: 223-226.
- Hufford C, Oguntiemein B. Nonpolar constituents of *Jatropha curcas*. Lloydia. 1978; 41: 161-165.
- Hussain H, Beemi Y. Plants in Kano ethnomedicine. Screening for antimicrobial activity and alkaloids. Int J Pharmacog. 1991; 29: 51-56.
- Igbinosa O, Igbinosa I, Chigor V, Uzunuigbe O, et al. Polyphenolic Contents and Antioxidant Potential of Stem Bark Extracts from *Jatropha curcas* (Linn). Int J Mol Sci 2011; 12(5):2958-71.
- Joubert P, Brown J, Hay I, Sebata P. Acute poisoning with *Jathropa curcas* in children. S Afr Med J. 1984; 65: 729-730.
- Kambu K, Tona L, Kaba S, Cimanga K, Mukala N. Antispasmodic activity of extracts proceeding of plant antidiarrheic traditional preparations used in Kinshasa, Zaire. Ann Pharm Fr. 1990; 48: 200-208.
- Kulkarni M, Sreekar H, Keshavamurthy K, Shenoy N. *Jatropha curcas* - poisoning. Indian J Pediatr. 2005; 72: 75-76.
- Kone Bamba D, Pelissier Y, Ozoukou Z, Kouao D. Étude de l'activité hémostatique de 15 plantes médicinales de la Pharmacopée Traditionnelle Ivoirienne. Plan Méd Phytothér. 1987; 21: 122-130.
- Le Grand A, Wondergem P, Verpoorte R, Pousset J. Anti-infectious phytotherapies of the tree-savannah of Senegal. II. Antimicrobial activity of 33 species. J Ethnopharmacol. 1988; 22: 25-31.
- Lin J, Yan F, Tang L, Chen F. Antitumor effects of curcin from seeds of *Jatropha curcas*. Acta Pharmacol Sin. 2003; 24: 241-246.
- Liu S, Sporer F, Wink M, Jourdane J, et al. Anthraquinones in *Rheum palmatum* and *Rumex dentatus*, and phorbol esters in *Jathropa curcas* with molluscicidal activity against the schistosome vector snails Oncomelania, Biomphalaria y Bulinus. Trop Med Int Health. 1997; 2: 179-188.
- Liu J, Yang Y, Li X, Liu E, Li Z, Zhou L, Li Y, Qiu M. Cytotoxicity of naturally occurring rhamnofolane diterpenes from *Jatropha curcas*. Phytochemistry. 2013; 96:265-72.
- Mac Rae W, Hudson J, Towers J. Studies on the pharmacological activity of Amazonian Euphorbiaceae. J Ethnopharmacol. 1988; 22: 143-172.
- Mameesh M et al. Reproductive failure in female rats fed with the fruit of seeds of *Jathropa curcas*. Planta Med. 1963; 11: 98.
- Marroquin E. Clinical trial of *Jathropa curcas* in the treatment of common warts. TRAMIL VI. Guadalupe. UAG/enda-Caribe, 1992.
- Marroquin A. Ensayo clínico de *Jatropha curcas* en el tratamiento de verrugas vulgares en el Centro de Salud del Departamento de Chiquimula. Tesis. Guatemala, Tipografía Nacional, 1991.
- Matsuse I, Lim Y, Hattori M, Correa M, Gupta M. A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes. J Ethnopharmacol. 1999; 64: 15-22.
- Mendes N, Pereira N, De Souza C, Lima de Oliveira M. Preliminary laboratory studies for the verification of molluscicidal activity of several species from the Brazilian flora. Rev Saude Publ Sao Paulo. 1984; 18: 34-35.
- Milagres D, Francischetti I, Guimaraes J. Parametros cinéticos da atividade anticoagulante de extratos de sementes de leguminosas tropicais. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen F-112.
- Monteiro M, Bevilqua C, Morais S, Machado L, et al. Anthelmintic activity of *Jatropha curcas* L. seeds on *Haemonchus contortus*. Vet Parasitol 2011; 182(2-4): 259-63
- Muanza D, Kim B, Euler K, Williams L. Antibacterial and antifungal activities of nine medicinal plants of Zaire. Int J Pharmacog. 1994; 32: 337-345.
- Mujumdar A, Misar A. Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas* roots in mice and rats. J Ethnopharmacol. 2004; 90: 11-15.
- Nath L, Dutta S. Extraction and study of certain physico-chemical properties of a new proteolytic enzyme from the latex of *Jatropha curcas* L. Indian J Pharm Sci. 1988; 50: 125-127.
- Nath L, Dutta S. Kinetic studies of curcain, a protease from the latex of *Jatropha curcas* L. J Pharm Sci. 1989; 51: 43-47.
- Nath L, Dutta S. Extraction and purification of curcain, a protease from the latex of *Jatropha curcas* L. J Pharm Sci. 1991; 43: 111-114.
- Naqvi S. Antibacterial, antifungal and antihelmintic investigations of Indian medicinal plants. Fitoterapia. 1991; 62: 221-228.

- Osonyi O, Onajobi F. Coagulant and anticoagulant activities in *Jatropha curcas* latex. *J Ethnopharmacol.* 2003; 89: 101-105.
- Patil D, Roy S, Dahake R, Rajopadhye S, Kothari S, Deshmukh R, Chowdhary A. Evaluation of *Jatropha curcas* Linn. leaf extracts for its cytotoxicity and potential to inhibit hemagglutinin protein of influenza virus. *Indian J Virol.* 2013; 24(2):220-6.
- Pöll E. Plantas comestibles y tóxicas de Guatemala. Guatemala City: CECON, 1983; 90.
- Ravindranath N, Reddy M, Mahender G, Ramu R, et al. Deoxypreussomerins from *Jatropha curcas*: are they also plant metabolites? *Phytochemistry.* 2004a; 65: 2387-2390.
- Ravindranath N, Ravinder Reddy M, Ramesh C, Ramu R, et al. New lathyrane and podocarpane diterpenoids from *Jatropha curcas*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2004b; 52: 608-611.
- Rojanapo W, Pimbua J, Glinsukon T, Naengchomnong W, Thebtaranonth Y. Failure of diterpenes from *Jatropha curcas* to induce mutation in *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100. *Res Comm Chem Path Pharm.* 1987; 58: 397-400.
- Ronquillo F, Melgar M, Carrillo J, Martinez A. Especies Vegetales de Uso Actual y Potencial en Alimentación y Medicina de las Zonas Sub-Aridas del Nororiente de Guatemala. Guatemala City: USAC-DIGI, 1989; 167-170.
- Rug M, Ruppel A. Toxic activities of the plant *Jathropa curcas* against intermediate sanil hosts and larvae of schistosomes. *Trop Med Int Health.* 2000; 5: 423-430.
- Salas J, Tello V, Zavaleta A, Villegas L, et al. Cicatrization effect of *Jatropha curcas* latex (Angiospermae: Euphorbiaceae) *Rev Biol Tropical.* 1994; 42: 323-326.
- Schultes R, Raffauf R (1990) *The Healing Forest.* Discorides Press, Portland, Oregon.
- Siamazonia: Sistema de Información de la Diversidad Biológica y Ambiental de la Amazonía Peruana. 2005. www.siamazonia.org.pe
- Staubmann R, Ncube I, Gubitz G, Steiner W, Read J. Esterase and lipase activity in *Jatropha curcas* L. seeds. *J Biotech.* 1999; 75: 117-126.
- Thomaso O. Re-examination of the antimicrobial activities of *Xylopia aethiopica*, *Carica papaya*, *Ocimum gratissimum* and *Jathropa curcas*. *Fitoterapia.* 1989; 60: 147-155.
- Van den Berg A, Horsten S, Kettenes-van den Bosch J, Kroes B, et al. Curcacycline A--a novel cyclic octapeptide isolated from the latex of *Jatropha curcas* L. *FEBS Letters.* 1995; 30: 215-218.
- Villaseñor I, Cariño F. Antimicrobial activity of new phorbins from *Jatropha curcas* Linn. (Euphorbiaceae) leaves. *Z Naturforsch C.* 2012; 66(9-10): 441-6.
- Villegas L, Fernández I, Maldonado H, Torres R, et al. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants in Perú. *J Ethnopharmacol.* 1997; 55: 193-200.
- Wee Y, Gopalakrishnakone P, Chan A. Poisonous plants in Singapore. A colour chart for identification with symptoms and signs of poisoning. *Toxicon.* 1988; 26: 47.
- Zhao Q, Wang W, Wang Y, Xu Y, Chen F. The effect of curcin from *Jatropha curcas* on apoptosis of mouse sarcoma-180 cells. *Fitoterapia.* 2012; 83(5): 849-52.

Pitanga

Nombre Científico: *Eugenia uniflora* L.

Sinonimias: *Eugenia brasiliiana* (L.) Aubl., *E. costata* Cambess., *E. michelii* Lam. Ex. DC., *E. microphylla* Barb. Rodr., *Myrtus brasiliiana* L., *Stenocalyx affinis* O. Berg., *S. glaber* O. Berg., *S. desyblastus* O. Berg., *S. impunctatus* O. Berg., *S. lucidus* O. Berg., *S. michelii* (Lam.) O. Berg., *S. uniflorus* (L.) Kausel.

Familia: Mirtaceae.

Nombres populares:

Español: *pitanga*, *ñangapiri*, *arrayán*, *ginja*, *cereza de Surinam*.

Portugués: *pitangueira*, *pitanga da praia*, *ibipitanga*, *jinja*, *pitangatuba*.

Inglés: *Surinam cherry*.

Otros: *añangapiré* (Guarani).



Resumen

La pitanga (*Eugenia uniflora* – Mirtaceae) es originaria de América subtropical, en especial Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina, aunque también se la encuentra cultivada en otras regiones del mundo como Asia y EE.UU. Es una especie muy empleada en medicina popular, y diferentes estudios convalidan algunas de sus aplicaciones, como así también su seguridad a la hora de prescribirla. Destacan las investigaciones realizadas en el ámbito de la actividad diurética, antihipertensiva, antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, y sobre el sistema digestivo.

Summary

Surinam cherry (*Eugenia uniflora* – Myrtaceae) is original from subtropical regions of America, in particular Brazil, Paraguay, Uruguay and Argentina, although it can also be found as an introduced species in other regions of the World such as Asia and USA. This is a widely used medicinal plant in these areas, and several pharmacological studies have validated *E. uniflora*'s effectiveness and safety. Noteworthy biological actions for this plant include diuretic, antihypertensive, antimicrobial, antioxidant, and antitumour activities, amongst others.

Descripción botánica

Arbusto o árbol pequeño, caracterizado por presentar una altura entre 3-7 metros; tronco de 25-75 cm de diámetro; corteza gris-verdosa, con parches verdosos producto de la descamación; hojas perennes, opuestas, ovoides, de hasta 5-6 cm de largo por 2,5-3 cm de ancho; flores hermafroditas, actinomorfas, blancas, solitarias, sostenidas por débiles y largos pedúnculos de hasta 3,5 cm de largo. Su fruto es piriforme, granate cuando madura, con cáliz persistente, de hasta 2 cm de diámetro y provisto de 6-8 costillas. La floración ocurre en primavera y la fructificación en verano y otoño (Lahitte *et al.*, 1999).

desde Misiones hasta Entre Ríos y desde el norte de Santa Fe hasta el este de Formosa y Chaco. Es subespontánea en muchas regiones de América. Se cultiva en India, China, Sri Lanka, Argelia y Estados Unidos. Crece hasta los 1500 msnm (Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

Se multiplica por semillas y por esquejes. Poco exigente en suelos, a excepción de los salinos o calizos. Exposición soleada.

Parte utilizada

Principalmente las hojas y en menor medida los frutos.

Historia

No existen en la literatura demasiados comentarios acerca de los usos medicinales de la pitanga. Los indios guaraníes utilizaban la decocción de los frutos en casos de diarrea, digestiones difíciles y como tónico-estimulante. El nombre genérico *Eugenia* fue impuesto en honor del príncipe Eugenio de Saboya

Distribución geográfica - Ecología

El género *Eugenia* comprende unas 500 especies distribuidas en áreas pantropicales. La pitanga es originaria de América subtropical, en especial en territorios de Brasil, Paraguay, Uruguay (centro y oeste) y Argentina. En este último se distribuye entre las provincias de Jujuy, Salta, Tucumán y Catamarca;

(1663-1736). La denominación *ñangapirí* deriva del guaraní: *añangá* = *diablo*, *piré* = *piel* y *rí* = *jugo*. La denominación popular *arrayán* proviene del nombre árabe del mirto europeo (*Myrtus communis L.*), aplicado por los españoles a esta y otras *Mirtáceas* sudamericanas. *Pitanga* en guaraní significa *fruto rojo* (Lahitte et al., 1999).

Usos etnomedicinales

En Alonso (2004) se explica que la infusión de las hojas es empleada como eupéptico, carminativo, antidiarreico, diurético, antifebril, astringente, tónico-estimulante y antirreumático. En el noroeste argentino también se emplea como diurético y antihipertensivo (1,5-3 g/l). (Yajía et al., 1997). En Paraguay emplean la infusión de los frutos en casos de “empacho”, colitis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, obesidad, diabetes y acidez. El cocimiento de hojas y corteza, en forma de gargarismos, se emplea en casos de anginas, faringitis y amigdalitis. Las hojas machacadas se usan como repelente.

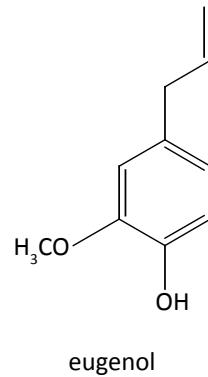
Otros usos

Se cultiva en varios países como ornamental. Los frutos son comestibles, ingiriéndose crudos o también se elaboran con ellos dulces regionales y aromatizantes para licores. Vale la pena destacar que los frutos de *pitanga* presentan un aceptable tenor en micronutrientes y una buena concentración de pro-vitamina A en el orden del 11.98 mg/100 g (Freyre et al., 2000). La madera es pesada y dura, empleándose en la fabricación de estacas, mangos de herramienta y utensilios (Lahitte et al, 1999).

Constitución química

Hojas: Contienen aceite esencial compuesto principalmente por sesquiterpenos (principalmente *selina*), *eugenol*, *cineol*, derivados furadiénicos, ácidos fenólicos, esteroides y 3,6,10-trimetil-4,7,8,11-tetrahidrociclodeca-[*b*]-furano (Kolb et al., 2003; Ricciardi et al., 2003; Weyerstahl et al., 1988). Un reciente reporte hecho en Brasil menciona a la *atractilona* (26.78%) y el *curzereno* (17.96%) como los compuestos mayoritarios del aceite esencial (Lago et al, 2011). También *flavonoides* (*quercitrina*, *quercetina*, *miricitrina* y *mirecetrina*) (Schmeda-Hirschmann et al., 1987), *carotenos*, y *taninos* (*gallocatequina*, *oenotéina B*, *eugeniflorinas D1* y *D2*) (Lee et al., 2000), *nerolidol*, *pulegona* y *germacrona* (Bravi et al., 2007).

Semillas: Se han identificado ácido elágico pentósido y deoxihexosa, *quercitrina* y *kaempferol* pentósido (Oliveira et al., 2014).



eugenol

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *pitanga* es una especie muy empleada en medicina popular. Diferentes estudios convalidan algunas de sus aplicaciones, como así también su seguridad a la hora de prescribirla. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad diurética - antihipertensiva: Los *flavonoides* presentes en el extracto hidroalcohólico le confieren a la especie sus propiedades diuréticas y tónico-estimulantes, por efecto inhibitorio de la enzima *xantino-oxidasa*, siendo potenciadas estas acciones por el té, *café* y *yerba mate*. Por este motivo, en el Río de la Plata suelen agregarse algunas hojas a las infusiones de *Ilex paraguaiensis* (Theoduloz et al., 1987). Al respecto, el extracto acuoso de las hojas secas y en dosis de 0,60-1,20 mg diarios, exhibió actividad diurética en ratas (Consolini et al., 1996). El máximo efecto se obtiene con la dosis de 0,60 mg, observándose la actividad diurética a partir de las cuatro horas de su administración. El examen de la orina demostró expoliación de potasio pero no de sodio (Amat et al., 1997).

En lo referente a la actividad antihipertensiva, el extracto acuoso administrado por vía intraperitoneal en ratas normotensas, demostró efectos hipotensores en forma dosis-dependiente en un 47.1 % (+/- 8.2%) respecto al control. Dicho efecto estaría mediado por una acción vasodilatadora directa (evidenciada también por extractos hidroalcohólicos en endotelio de aorta torácica precontraídas con *noradrenalina*) y un efecto diurético moderado comparable al *amiloride* (Consolini et al., 1999; Wazlawik et al., 1997).

Estudios recientes también determinaron que la administración del extracto acuoso (0,6%) en ratas bajo perfusión ventricular ejerce en primera instancia un incremento de la presión ventricular izquierda que dura 1-3 minutos. El hecho de que este efecto es contrarestado con *propanolol* indicaría la presencia de un compuesto de tipo beta-adrenérgico en el extracto. No obstante, a los 20 minutos de ser administrado el extracto acuo-

so, se observó un descenso de casi 50% en las cifras basales de la presión intraventricular, lo cual sugiere la presencia de un compuesto inotrópico negativo en el extracto. En conclusión, el extracto acuoso de *pitanga* demostró un efecto dual en su actividad hipotensora, que determina su accionar como así también la aparición de efectos adversos en pacientes con riesgo cardíaco (Consolini y Sarubbio, 2002).

Actividad antimicrobiana: El aceite esencial de las hojas de *pitanga* demostró efectos antimicrobianos *in vitro* a través de varios ensayos y microorganismos, entre ellos *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus equi*, *Salmonella typhimurium* y *Shigellla dysenteriae* (Adebajo *et al.*, 1989; Irobi *et al.*, 1994; Fernández *et al.*, 1996; De Souza Prestes *et al.*, 2011; Victoria *et al.*, 2012). En cambio frente a *Salmonella typhi* no se observó actividad (Pérez y Anesini, 1994).

El análisis de los diferentes resultados observados en pruebas de difusión en agar evidenciaron una mayor susceptibilidad frente a bacterias Gram (+), siendo más efectivas las tinturas respecto a decociones o infusiones (Zampini *et al.*, 2000). Otros estudios demostraron la actividad inhibitoria del extracto crudo metanólico de partes aéreas de *E. uniflora* frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus luteus*, siendo este último germen el más susceptible. En cambio, dicho extracto halló resistencia frente a *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* y *Sacharomyces cerevisiae* (Coelho de Souza *et al.*, 2004). Sobre *Pseudomonas aeruginosa* resultó activo el extracto crudo etanólico de las hojas de *pitanga*, en tanto la actividad del extracto clorofórmico fue leve y la del extracto hexánico nula (Fiuza *et al.*, 2009b). En otro estudio se observó actividad frente a *Candida albicans* en los extractos, así como una moderada actividad antimicrobiana frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* (Holetz *et al.*, 2002).

En el caso particular de *E. coli*, en un estudio reciente se observó que si bien el extracto etanólico no posee actividad frente a algunas cepas de esta bacteria, sí en cambio parece inducir efectos sinérgicos con algunos antibióticos. Por ejemplo, el extracto potenció la acción antimicrobiana de la *gentamicina*, e incrementó el efecto antibiótico de las combinaciones de *clorpromazina* y *kanamicina*, y de *amikacina* y *tobramicina* (Coutinho *et al.*, 2010).

Los compuestos *nerolidol*, *pulegona* y *germacrona* obtenidos de diferentes fracciones extractivas de las hojas de *E. uniflora*, presentaron actividad inhibitoria *in vitro* frente *Staphylococcus aureus*, pero no así frente a *Bacillus subtilis* (Bravi *et al.*, 2007). En otro orden de cosas, cabe destacar que la lectina

EuniSL aislada de las semillas de *E. uniflora* demostró un amplio espectro de actividad antimicrobiana, con fuerte inhibición en el crecimiento de *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella sp.* y valores de CIMs = 1.5 microg/ml, mientras que en el caso de *B. subtilis*, *Streptococcus sp.* y *E. coli* los grados de inhibición fueron moderados (CIM = 16.5 microg/ml) (Oliveira *et al.*, 2008).

En tanto el aceite esencial demostró significativa actividad antifúngica frente a dermatofitos humanos, entre ellos *Candida spp* y *Cryptococcus*, con inhibiciones cercanas en promedio al 80%, halo inhibitorio de 10 mm y CIM entre 0.11-3.75 mg/mL (Lima *et al.*, 1993, Lago *et al.*, 2011; Victoria *et al.*, 2012). El compuesto oenoteína B obtenido de las hojas, demostró *in vitro* interferir con la formación de la pared celular de levaduras de Paracoccidioides, a través de la inhibición de la 1,3-β-D-glucano-sintasa (Zambuzzi Carvalho *et al.*, 2013). También se observaron halos inhibitorios frente a *Mycobacterium phlei*, *Sarcina lutea* y *Trychophyton mentagrophytes* (El-Shabrawy, 1995). El extracto metabólico de las hojas resultó activo frente a *Trichomonas gallinae* (Ibikunle *et al.*, 2011). Finalmente se observó actividad tripanocida contra cepas de *Trypanosoma congolense*, resistentes a varias drogas (Adewunmi *et al.*, 2001), mientras que el extracto etanólico de las hojas también lo fue sobre epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* con una CIM ≤ 1024 µg/mL (Santos *et al.*, 2012).

Actividad antioxidante: A través de métodos espectrofotométricos basados en la reducción del 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH) y en el monitoreo de la pérdida de color del β-caroteno en presencia de peróxido de hidrógeno, se comprobó que tanto los extractos acuoso y alcoholílico poseen actividad atrapadora del radical libre (y posiblemente también antioxidante) con una IC₅₀ de 1,48 µg de compuestos fenólicos/ml. Por otra parte, los extractos impiden la oxidación del β-caroteno en un 54% respecto al control (Zampini *et al.*, 2000). Por otro lado, el extracto metanólico mostró capacidad de reducir el proceso de lipoperoxidación enzimática y no enzimática en membranas microsómicas (Velázquez *et al.*, 2003). De igual modo el aceite esencial de las hojas presentó propiedades antioxidantes (Victoria *et al.*, 2012). También los componentes de la semilla, como el ácido elágico, quercitrina y kaempferol (Oliveira *et al.*, 2014) así como los flavonoides de las hojas (Figueirôa *et al.*, 2013).

Oncología experimental: En la década del 60' se ensayó el extracto acuoso de las hojas de *pitanga* sobre el tumor ascítico de Ehrlich trasplantado en ratas, demostrando una actividad inhibitoria del 40% (Masotta, 1968). Más adelante se observó una

actividad inhibidora de la DNA polimerasa aislada del EBV (virus de Epstein-Barr) para cuatro taninos obtenidos de la planta: la *galocatequina*, la *oenotetina B*, y las *eugeniflorinas D(1)* y *D(2)*, las dos últimas siendo las más activas. Este modelo es de gran interés, ya que la DNA polimerasa descripta posee una gran similitud con aquella encontrada en las células tumorales de cáncer nasofaríngeo (Lee *et al.*, 2000).

Actividad antiinflamatoria y antinociceptiva: La administración oral de infusiones de hojas de *pitanga* en ratas 1 hora antes de una inyección subplantar de *caragenina*, redujo en forma significativa el proceso de inflamación, prolongando a su vez el tiempo de sueño del pentobarbital (Schapoval *et al.*, 1994). Por otra parte los extractos acuoso y alcohólico inhibieron la actividad *in vitro* de la enzima *hialuronidasa (endoglicosidasa)* implicada en procesos inflamatorios, reacciones alérgicas y fotosensibilizantes (Zampini *et al.*, 2000). El aceite esencial, la fracción pentánica y la mezcla semipurificada de sesquiterpenos administrados por vía oral inhibieron significativamente las constricciones abdominales inducidas con *ácido acético* en animales experimentales (Amorim *et al.*, 2009). También se observó un incremento en la latencia de los ratones en el ensayo del plato caliente, y un efecto hipodérmico, lo cual indica que los furanosesquiterpenos presentes en la planta tendrían efectos antinociceptivos.

Acción sobre el sistema digestivo - área metabólica: De los primeros estudios efectuados con esta especie en animales, se observó que el licor obtenido por maceración de los frutos maduros en *caña de azúcar* provoca una mayor actividad secretora a nivel salival, gástrica y pancreática (González y Lombardo, 1940). El *eugenol* presente en el aceite esencial posee propiedades carminativas, eupépticas, antisépticas e incluso anestésicas (Schauenberg y Paris, 1980; Wagner, 1977). En cuanto al extracto crudo acuoso de hojas, el mismo presentó actividad antidiarreica en ratas infectadas con agentes enteropatógenos, gracias a un incremento en la absorción de agua, y una reducción en los movimientos propulsivos del tracto intestinal (Almeida *et al.*, 1995). En el área metabólica, diferentes fracciones del extracto etanólico al 70% de las hojas demostraron propiedades hipoglucemiantes en ratas, mediante el test de tolerancia a la sacrosa e inhibición del incremento de triglicéridos. Ello se debería a una inhibición en la descomposición de hidratos de carbono y grasas respectivamente en el tracto intestinal (Arai *et al.*, 1999).

El *eugenol* inhibió la reacción *in vitro* de nitrosación de la *morfolina* en condiciones de acidez gástrica. Esta actividad fue similar a la demostrada por la

queracetina, y superior a la del ácido cafético. Debe tenerse en cuenta que la inhibición de compuestos nitrosos resulta de importancia por el hecho de que su presencia sería carcinogénica en medios ácidos (Priebe *et al.*, 2003).

Otras actividades de interés: Los extractos hexánico, metabólico y acuoso (infusión y decocción) fueron analizados de acuerdo al ADD (Anticonvulsant Drug Development). De todos ellos, el extracto metanólico resultó el más activo como anticonvulsivante, aumentando el umbral de las convulsiones clónicas inducidas por el agente PTZ (Del Valle *et al.*, 2007).

Toxicología - Efectos adversos

Por lo general las infusiones de hojas de *pitanga* son muy bien toleradas. El extracto hidroalcohólico no produjo señales de toxicidad aguda ni subaguda en ratas, en dosis de 4.200 mg/k por vía oral. La DL_{50} del extracto fue calculado en 220 mg/k por vía i.p. en ratas (Schmeda Hirschmann *et al.*, 1987). A través del test del camarón de mar (*Artemia salina*) también se ha observado una muy baja toxicidad de los extractos de *pitanga*, siendo la LC_{50} para todos los preparados superior a 1000 ppm (Pimentel Montanher *et al.*, 2002). En otro estudio de evaluación de la toxicidad general y genotoxicidad del extracto acuoso de *E. uniflora* utilizando el test de *Allium cepa*, no se observaron anomalías cromosómicas, numéricas o estructurales, ni tampoco variaciones en el proceso de división celular (Yajía *et al.*, 1997). De todo ello se desprende que los extractos de *pitanga* en dosis usuales son atóxicos (Schapoval *et al.*, 1994; Yajía *et al.*, 1997; Zampini *et al.*, 2000). El aceite esencial administrado en forma oral en una sola dosis a ratas, no produjo daños en los animales (Victoria *et al.*, 2012). (Fiuza *et al.*, 2009a) demostraron que el extracto crudo y algunas fracciones inducen vasodilatación, congestión vascular y toxicidad hepatopancreática en *Oreochromis niloticus* (tilapia del Nilo).

Contraindicaciones

Se desconoce su seguridad durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto no se recomienda su administración en estas circunstancias hasta tanto obtener datos fehacientes sobre su inocuidad.

Status legal

Esta especie se encuentra registrada en la IV Edición de la Farmacopea Brasilera (Henriques, 2001).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: De las hojas al 1%. Los frutos se emplean en una concentración del 20 por mil. Se recomiendan 2-3 tazas diarias después de las comidas.

Referencias

- Adebajo A, Oloke J, Aladejammi A. Antimicrobial activities and microbial transformation of volatile oils of *Eugenia uniflora*. Fitoterapia. 1989; 60: 451-455.
- Adewunmi C, Agbedahunsi J, Adebajo A, Aladesanmi A, et al. Ethno-veterinary medicine: screening of Nigerian medicinal plants for trypanocidal properties. J Ethnopharmacol. 2001; 77: 19-24.
- Almeida C, Karnikowski M, Foleto R, Baldisserotto B. Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine. Rev. Saude Publica. 1995; 29: 428-433.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Amat A, De Battista G, Uliana R. Diuretic activity of *Eugenia uniflora* L. aqueous extract. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 15-20 nov 1997. Abstract P-357.
- Amorim A, Lima C, Hovell A, Miranda A, Rezende C. Antinociceptive and hypothermic evaluation of the leaf essential oil and isolated terpenoids from *Eugenia uniflora* L. (Brazilian Pitanga). Phytomedicine. 2009; 16: 923-8.
- Bravi V, Castelo S, Blanch B. Aislamiento y caracterización de principios activos presentes en *Eugenia uniflora* solubles en éter de petróleo y determinación de su actividad antimicrobiana. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. Montevideo, Uruguay. 4-8 sept 2007. P-337.
- Arat I, Amagaya S, Komatsu Y, Okada M, et al. Improving effects of the extracts from *Eugenia uniflora* on hyperglycemia and hypertriglyceridemia in mice. J Ethnopharmacol. 1999; 68: 307-314.
- Coelho de Souza G, Haas A, von Poser G, Schapoval E, Elisabetsky E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. J Ethnopharmacol. 2004; 90: 135-143.
- Consolini A, Baldini A, Amat A. Pharmacological basis for the empirical use of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) as antihypertensive. J Ethnopharmacol. 1999; 66: 33-39.
- Consolini A, Basilico A, Torres Molina R, Baldini O, Amat A. Hypotensive activity of *Eugenia uniflora* L and *Cuphea callophyla* spp. *mesostemom* (Lythraceae). Atti del V Congresso Italo - Latinoamericano di Etnomedicina "A. Codazzi". Roma e Padula, 1996.
- Consolini A, Sarubbio M. Pharmacological effects of *Eugenia uniflora* (Myrtaceae) aqueous crude extract on rat's heart. J Ethnopharmacol. 2002; 81: 57-63.
- Coutinho H, Costa J, Falcão-Silva V, Siqueira-Júnior J, Lima E. Potentiation of antibiotic activity by *Eugenia uniflora* and *Eugenia jambolanum*. J Med Food. 2010; 13: 1024-6.
- De Souza Preste L, Filipe Damé L, Hornke Alves G, Ziemann dos Santos A, et al. Evaluation of the bactericidal action of essential oils from guava, Surinam cherry and strawberry guava. Rev Cubana Plantas Med 2011; 16(4):324-330.
- Del Valle M, Sella M, Debenedetti S, Blanch B. Identificación de compuestos presentes en las fracciones con actividad anticonvulsivante de *Eugenia uniflora*. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. Montevideo, Uruguay. 4-8 sept 2007. P-296.
- Fernández J, Olano I, Vásquez A, Ferreira F, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III. VIII Simposio de Farmacobotánica, Montevideo, 1996.
- Figueirôa E de O, Nascimento da Silva L, De Melo C, Neves J, Da Silva N, Pereira V, Correia M. Evaluation of antioxidant, immunomodulatory, and cytotoxic action of fractions from *Eugenia uniflora* L. and *Eugenia malaccensis* L.: correlation with polyphenol and flavanoid content. Scientific World J 2013; 2013:125027.
- Fiúza T, Silva P, De Paula J, Tresvenzol L, Sabóia-Morais S. Bioactivity of crude ethanol extract and fractions of *Eugenia uniflora* (Myrtaceae) in the hepatopancreas of *Oreochromis niloticus* L. Biol Res. 2009a; 42: 401-14.
- Fiúza T, Sabóia Morais S, De Paula J, Tresvenzol L, et al. Antimicrobial Activity of the Crude Ethanol Extract and Fractions from *Eugenia uniflora* Leaves Against *Pseudomonas aeruginosa*. Lat Am J Pharm. 2009b; 28 (6): 892-8.
- Freyre M, Baigorria C, Rozycski V, Bernardi C, Charpentier M. Nutritional value of wild underexploited vegetable samples collected in the Argentina Chaco. Arch Latinoam Nutr. 2000; 50: 394-399.
- González M, Lombardo A. Pitanga o Ñangapiré. Rev Universidad Católica de Chile. 1940; 25: 99-102.
- Henriques A. Plantas medicinais e a Farmacopéia Brasileira. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. P-16.
- Holetz F, Pessini G, Sanches N, Cortez D, et al. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. Memoria Instituto Oswaldo Cruz. 2002, 97: 1027-1031.
- Ibikunle G, Adebajo A, Famuyiwa F, Aladesanmi A, Adewunmi C. In-vitro evaluation of anti-trichomonal activities of *Eugenia uniflora* leaf. Afr J Tradit Complement Altern Med 2011; 8(2):170-6.
- Irobi O, Moo Young M, Anderson W, Daramola S. Antimicrobial activity of bark extracts of *Bridelia ferruginea*. J Ethnopharmacol. 1994; 43: 185-190.
- Kolb N, Kolb E, Ferreyra D, Kolb E. Composición del aceite esencial de *Eugenia uniflora* L. y su variación estacional.

- Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. Posadas, Misiones. 29-31 oct 2003. Abstract P-320.
- Lago J, Souza E, Mariane B, Pascon R, et al. Chemical and biological evaluation of essential oils from two species of Myrtaceae - *Eugenia uniflora* L. and *Plinia trunciflora* (O. Berg) Kausel. *Molecules*. 2011; 16(12): 9827-37.
 - Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.
 - Lee, M, Chiou J, Yen K, Yang L. EBV DNA polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora*. *Cancer Letters*. 2000; 30: 131-136.
 - Lima E, Gompertz O, Giesbrecht A, Paulo M. In vitro antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes. *Mycoses*. 1993; 36: 333-336.
 - Massotta A. Búsqueda de sustancias antitumorales en vegetales superiores. *Prensa Médica Argentina*. 1968; 55: 1315.
 - Oliveira M, Andrade C, Santos-Magalhães N, Coelho L, et al. Purification of a lectin from *Eugenia uniflora* L. seeds and its potential antibacterial activity. *Lett Appl Microbiol*. 2008; 46: 371-6.
 - Oliveira A, Destandau E, Fougère L, Lafosse M. Isolation by pressurised fluid extraction (PFE) and identification using CPC and HPLC/ESI/MS of phenolic compounds from Brazilian cherry seeds (*Eugenia uniflora* L.). *Food Chem*. 2014; 145:522-9.
 - Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol*. 1994; 44: 41-46.
 - Pimentel Montanher A, Pizzolatti M, Costa Brighente I. An Application of the Brine Shrimp Bioassay for General Screening of Brazilian Medicinal Plants. *Acta Farm Bonaerense*. 2002; 21: 175-178.
 - Priebe S, Brandão T, Bresciani L, Leal P, et al. Utilização de produtos naturais como eugenol na iniciação da reação de nitrosação da morfolina. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Vale do Itajaí. UNIVALI. 15-18 sept 2003. Abstract P-246.
 - Ricciardi A, Ruiz Díaz J, Agrelo de Nassiff A, Ricciardi G. Sesquiterpeno Aislado de los Aceites Esenciales de *Eugenia uniflora* L. y *Eugenia uniflora* var. *vermillion* (ñangapíri). Santa Fe: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, 2003.
 - Santos K, Matias E, Tintino S, Souza C, et al. Anti-Trypanosoma cruzi and cytotoxic activities of *Eugenia uniflora* L. *Exp Parasitol*. 2012; 131(1):130-2.
 - Schapoval E, Silveira S, Miranda M, Alice C, Henriques A. Evaluation of some pharmacological activities of *Eugenia uniflora* L. *J Ethnopharmacol*. 1994; 44: 137-142.
 - Schauenberg P, Paris F. Guía de las Plantas Medicinales. 4 ed. Barcelona: Omega, 1980.
 - Schmeda-Hirschmann G, Theoduloz C, Franco L, Ferro E, de Arias A. Preliminary pharmacological studies on *Eugenia uniflora* leaves: xanthine oxidase inhibitory activity. *J Ethnopharmacol*. 1987; 21: 183-186.
 - Theoduloz C, Franco L, Ferro B, Rojas A. Preliminary pharmacological studies on *Eugenia uniflora* leaves: Xanthine Oxidase inhibitory activity. *J Ethnopharmacol*. 1987; 21: 183-186.
 - Velázquez E, Tournier H, Mordujovich de Buschiazzo P, Saavedra G, Schinella, G. Antioxidant activity in Paraguayan plant extracts. *Fitoterapia*. 2003; 74: 91-97.
 - Victoria F, Lenardão E, Savegnago L, Perin G, et al. Essential oil of the leaves of *Eugenia uniflora* L.: Antioxidant and antimicrobial properties. *Food Chem Toxicol* 2012; 50(8):2668-2674.
 - Wagner H, Wolff P (Eds.). New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity. Berlin: Springer Verlag, 1977.
 - Wazlawik E, Da Silva M, Peters R, Correia J, et al. Analysis of the role of nitric oxide in the relaxant effect of the crude extract and fractions from *Eugenia uniflora* in the rat thoracic aorta. *J Pharm Pharmacol*. 1997; 49: 433-437.
 - Weyerstahl P, Marschall-Weyerstahl H, Christiansen C, Oguntimein B, Adeoye A. Volatile constituents of *Eugenia uniflora* leaf oil. *Planta Med*. 1988; 54: 546-549.
 - Yajia M, González C, Lorca G, Amat A, et al. Toxicidad general y genotoxicidad de los extractos de *Eugenias uniflora* L. (Myrtaceae). *Anales de Saipa* 1997; 15: 232-235.
 - Zambuzzi Carvalho P, Tomazett P, Santos S, Ferri P, Borges C, Martins W, de Almeida Soares C, Pereira M. Transcriptional profile of Paracoccidioides induced by oenothein B, a potential antifungal agent from the Brazilian Cerrado plant *Eugenia uniflora*. *BMC Microbiol*. 2013; 13:227.
 - Zampini I, Ordóñez R, Sampietro A, Vattuone M, Isla M. Actividades farmacológicas de hojas de *Eugenia uniflora* L. Primer Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú, 2000.

Poleo



Nombre Científico: *Lippia turbinata* Griseb.

Sinonimias: *Lippia aprica* Ph; *L. disepala* Phil.

Familia: Verbenaceae.

Nombres populares:

Español: *poleo, té criollo, té del país*.

Resumen

El poleo (*Lippia turbinata* – Verbenáceas) es una especie muy empleada como digestiva en la Argentina. Hasta el momento son escasos los reportes de actividad biológica para esta especie, destacando únicamente la actividad antiviral *in vitro* sobre el virus Junín y herpes virus. Un problema no menor es la correcta identificación botánica de la especie, habida cuenta de la gran cantidad de plantas denominadas también poleo, no solo en Argentina sino en el resto de América.

Summary

Lippia turbinata (Verbenaceae) is widely used in Argentina as a digestive. There is very little pharmacological information for this plant, except for the fact that one study has shown some interesting *in vitro* antiviral activity against Junín virus and Herpes simplex. Some problems have arisen regarding botanical identification, since several different species are known by the common name of poleo, not only in Argentina but also in other regions of the continent.

Descripción botánica

Arbusto aromático, de hasta 1,50 metros de altura, ramoso, provisto de una corteza grisácea fácilmente desprendible, con entrenudos muy próximos entre sí. Hojas caducas, simples, opuestas o ternadas, pequeñas, de alrededor de 1 cm de largo, lineal-lanceoladas a lanceoladas, ásperas en el haz, con bordes aserrados en la porción superior; en cada axila un fascículo de hojas reducidas, verde grisáceas. Flores blancas, pequeñas, de unos 4 mm de largo, dispuestas en fascículos axilares globosos, con pedúnculos breves de alrededor de 1 cm de largo, turbinados en la fructificación. Florece desde principios del verano (Gupta, 1995).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Lippia* comprende cerca de 160 especies correspondientes a regiones tropicales y templadas de América y África. *L. turbinata* crece en las provincias del centro y oeste del país (Salta, Tucumán, San Juan, San Luis, Mendoza, Chaco, Córdoba, Catamarca, La Rioja). Particularmente abundante en estas tres últimas, donde ocupa las terrazas aluviales de

los arroyos serranos (Marzocca, 1997).

Agrotecnología de cultivo

El poleo es una planta que requiere suelos profundos y fértiles, a pleno sol. La reproducción puede ser llevada a cabo por semillas y por estacas. La reproducción por semillas es poco frecuente ya que crece muy lentamente, en tanto los esquejes se hacen de tallos leñosos obtenidos de plantas adultas. El espacioamiento requiere una densidad de plantación de 12 a 20 mil plantas/ha, adecuando las distancias a las maquinarias disponibles y la fertilidad del suelo. Por lo general se tiende a realizar el cultivo en filas distanciadas de un metro o mayores.

Entre las labores requeridas es conveniente regarla desde el inicio de la primavera. Los cuidados posteriores a la plantación se reducirán a carpidas, deshierbes y control de plagas. Una plantación puede mantenerse en producción varios años, lo que depende sobre todo de los cuidados y del manejo que se le efectúe. La cosecha para hoja seca, se realiza cuando la planta está en pre-floración, cortándose a

una altura de 40 cm sobre el nivel del suelo, dejando algunas ramas para el rebrote.

La esencia se obtiene de la planta en plena floración (50% de las flores abiertas). Una vez realizado el corte de la planta, se recolectan las ramas y se las deseca para eliminar la humedad. Las hojas secas, a los 3 días, se despalillan y reciben un primer zarandeo para separarlas de los tallos más largos. Las ramas frescas se pueden secar naturalmente (aire libre, bajo techo) o con calor artificial. La desecación al aire libre se hace extendiendo las plantas sobre esteras, bastidores, cestas especiales, suelo firme de materiales, etc. Debe tenerse la precaución de proteger el material de la acción de la humedad y el rocío, lluvia, etc. que pueden oscurecerlo o desmejorarlo. Es conveniente que sea realizado a la sombra. El rendimiento verde-seco en hojas es del 12% (Herbotecnia, 2004; Schiuma, 1997).

Parte utilizada

Las hojas y sumidades floridas, además de los tallos tiernos. La droga tiene un olor muy particular que recuerda el de la *menta* (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1993). La esencia es de color amarillento y olor parecido al *limón*, más herbáceo. Presenta un peso específico de 0,9393 y un índice de refracción de 1,4822 a 1,5027 (Montes, 1961).

Adulterantes

Entre los adulterantes figuran el *palo amarillo* (*Terminalia australis* Canb., *T. inflata* (Gris.) Lillo y *Aloysia gratissima* (Gill. et Hook.) Tronc.). Como caracteres diferenciales de las hojas de *L. turbinata* se observan pelos cistolíticos diferentes a los de *A. gratissima*, junto a otros pelos unicelulares que directamente no están presentes en *A. gratissima*, sumado a pelos glandulares de pie unicelular y cabeza bicelular. Las hojas de *Terminalia australis* y *T. inflata* no presentan pelos glandulares (Bassols y Gurni, 1996).

Hay una especie vegetal morfológicamente muy parecida: *L. turbinata* var. *integifolia*, conocida con los nombres populares de té del inca, incayuyo, etc. (ver monografía *Incayuyo*). Otra confusión puede acontecer con *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. En este caso, los tipos de pelos en los tallos pueden caracterizar a ambas especies. En cuanto a las esclereidas cristalíferas presentes en las estructuras secundarias, las diferencias en cuanto a su forma y a la disposición de los cristales en su interior pueden constituir también elementos diagnósticos (Bassols y Gurni, 2001).

Historia

El nombre genérico es debido al explorador francés A. Lippi, en tanto la denominación popular *poleo* sería errática ya que en realidad, los romanos denominaban *pulegium* ("poleo" en español) a *Mentha*

pulegium (Roig, 2001). Hieronymus (1882) hacía mención de lo siguiente: "...los campesinos usan los gajos para baños de pie en casos de constipación y dicen que la infusión cura la gonorrea, los dolores de estómago y que facilita la menstruación. Usan el palo poniéndolo atrás de la oreja, para curar el dolor de cabeza cuando dicho dolor afecta de un solo lado. Parece pues que tiene propiedades diuréticas, emenagogas, estomacales y nervinas."

Usos etnomedicinales

La parte aérea se emplea en Argentina como digestivo, diurético, tónica, emenagogo y abortivo (Bandoni et al., 1972; Martínez Crovetto, 1981). En las sierras de Córdoba emplean el cocimiento de 100 g/litro de partes aéreas como facilitador del parto (Marzocca, 1997). El poleo es una de las plantas tradicionalmente empleadas en Argentina contra el "empacho" (Campos Navarra y Scarpa, 2013).

Otros usos

En la provincia de Salta, se emplean las ramas delgadas para la fabricación de canastos. Para ello raspan las ramas, libres de su corteza grisácea, quedando así un color ambarino pálido muy atrayente (Mandrile y Bongiorno de Pfirter, 1993).

Composición química

Hojas: *iridoides* (similares a los de los géneros *Lippia*, *Lantana* y *Aloysia*), *flavonoides* (*apigenina* y derivados) y un aceite esencial (0,2-0,8%) compuesto por *lippiona* (1,2-epoxipulegona), *d-limoneno*, *cineol*, *lipiafenol*, *dihidrolipiona* (epoxi-1,2-mentona), *carvona*, *fenoles* (1-4-2 xilenol), *hidroxi-p-mentadien-2-ona*, *óxido de piperitenona* y 1,8 *cineol*. La *lippiona* es el principal constituyente y por calentamiento durante la destilación por arrastre, abre su anillo epoxidico y puede formar *lippiafenol* (*diosfenoleno*) (Fester et al., 1960; Montes et al., 1961; Bailac et al., 2006; Núñez et al., 2008). También se identificaron sesquiterpenos (Rimpler y Sauerbier, 1986) y triterpenoides, entre los que destacan los ácidos *lantanílico*, *lantanólico*, *camárico* y *rehmánico* (Wachter et al., 2001).

En muestras de aceites esenciales de ejemplares de la provincia de San Luis, se observaron como componentes mayoritarios a: *cis-α-bisaboleno*, *limoneno*, *β-cariofileno*, *acetato de bornilo*, 1,8-*cineol*, *β-cariofileno*, *óxido de cariofileno* y *germacreno D*. No se encontró *lippiona* ni *dihidrolippiona*, considerados marcadores en *poleo* (Moriconi et al., 2009; Elechosa et al., 2009).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

De los pocos estudios realizados con esta especie, vale la pena destacar que el aceite esencial ejerce una

interesante actividad inhibitoria frente al *Herpes simplex virus* tipo 1 (HSV-1) y frente al virus *Junín* (cepa IV4454), con una CI_{50} entre 4-20 veces por debajo de la CC_{50} = Concentración Citotóxica 50% (Duschatzky *et al.*, 2002). Sobre el virus del dengue (tipo 2) no se obtuvieron resultados inhibitorios (García *et al.*, 2003). Los diferentes componentes del aceite esencial, en su conjunto, serían los responsables de la actividad digestiva conferida a esta especie. En cuanto a la *lipiona* o su derivado *lipiafenol*, ambos presentan actividad útero-contráctil (Fester *et al.*, 1960).

Los *flavonoides* demostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos (Hernández *et al.*, 2000) en tanto los *triterpenoides* lo hicieron frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Wachter *et al.*, 2001).

Por su parte, el aceite esencial demostró efectos repelentes frente al ácaro *Verroa destructor* (Ruffinenigo *et al.*, 2005) y acción larvicia frente a *Culex quinquefasciatus* (Kembro *et al.*, 2009). También se observó efecto antimicrobiano frente a la bacteria esporulada *Paenibacillus larvae* subsp. *larvae*, causante de “loque americana”. Dicha bacteria es el producto o cría del hongo *Ascospaera Apis*, con un potencial destructor muy importante en panales y colonas de abejas (Bailac *et al.*, 2006). La exposición de maníes a vapores del aceite esencial de poleo (en especial los compuestos β -cariofileno epóxido, limoneno y piperitenona) permitió evitar la contaminación con hongos del género *Aspergillus* (Passone y Etcheverry, 2014). Finalmente, la decocción (y en menor medida la infusión) de las hojas de esta especie presentan efectos antioxidantes (Portmann *et al.*, 2012).

Toxicología - Efectos adversos

La toma de infusiones por lo general es bien tolerada. Estudios realizados con la infusión y con la decocción mostraron que no generan anomalías ni rupturas sobre el ADN, lo cual avala la seguridad de estas formas galénicas para uso humano (Portmann *et al.*, 2012). Cabe consignar que la *lipiona* es muy alerginizante. Se deben tomar recaudos en mujeres embarazadas por la posibilidad de estimulación uterina y causar aborto, principalmente por la presencia de *lipiona* o su derivado *lipiafenol* (Montes, 1961). En las comunidades indígenas utilizan esta planta para acelerar el parto cuando éste se encuentra retrasado, empleando a tal fin una concentración de 100 g/l de agua (Gupta, 1995).

Contraindicaciones

Embarazo.

Status legal

La Farmacopea Nacional Argentina codifica en su monografía de *poleo* a las hojas y flores de *L. turbinata* Gris., algunas veces acompañada de *Lippia fissicalyx* Tronc. En el caso que se incorporen los tallos, deberán ser tiernos y delgados, hasta 8 mm de diámetro, cortados en trozos de 1 cm y acompañados de las flores y hojas que se han quitado de tallos más gruesos. También se encuentra en el Código Alimentario Argentino.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 20 por mil a partir de hojas y tallos (Marzocca, 1997).

Referencias

- Bailac P, Gende L, Gascón A, Fritz R, *et al.* Control de *Ascospaera apis* y *Paenibacillus larvae* subsp. *larvae* mediante el uso de aceites esenciales para la obtención de productos de colmena sin residuo tóxico. 1^a Reunión biotecnológica aplicada a plantas medicinales y aromáticas. Córdoba, Argentina, 2006.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine medicinal plants. I. Folklore and phytochemical screening. Lloydia. 1972; 35: 69-80.
- Bassols G, Gurni A. Posibles adulterantes del poleo (*Lippia turbinata* Gris.). VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 mar 1996. Abstract V-20.
- Bassols G, Gurni A. Análisis micrográfico comparativo de tallos de *Lippia alba* y *Lippia turbinata* (Verbenaceae). Abstract P-6. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001.
- Campos Navarro R, Scarpa G. The cultural-bound disease “empacho” in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. J Ethnopharmacol. 2013; 148(2):349-60.
- Coll Aráoz M, Abdala L. Caracterización preliminar de los flavonoides mayoritarios de *Lippia turbinata* Griseb. en una muestra recogida en Vípos (Argentina). Acta Farm Bonaerense. 2005; 24 (4): 546-9.
- Duschatzky C, Almeida N, Colombres S, Fernández O, *et al.* Actividad antiviral en aceites esenciales de plantas aromáticas de San Luis, Argentina. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract P-39.

- Elechosa M, Di Leo L, Van Baren C, Retta D, et al. Composición del aceite esencial de *Lippia turbinata* obtenido de colectas en cuatro poblaciones de San Luis. C-10. II Reunión de Biotecnología Aplicada a Plantas Medicinales y Aromáticas. Córdoba, Argentina. 2-4 dic 2009.
- Farmacopea Nacional Argentina. 6 ed. Monografía de *Lippia turbinata* (Verbenaceae). Buenos Aires, 1989.
- Fester G, Martinuzzi E, Retamar J, Ricciardi A. Estudios sobre esencias volátiles argentinas. Rev Facultad Ingen Química 1960; 29: 21-43.
- Garcia C, Talarico L, Almeida N, Colombres S, et al. Virucidal activity of essential oils from aromatic plants of San Luis, Argentina. Phytotherapy Res. 2003; 17: 1073-1075.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Herbotecnia. Cultivo de *Lippia turbinata* (poleo). 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Hernández N, Tereschuk M, Abdala L. Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafi del Valle (Tucuman, Argentina). J Ethnopharmacol. 2000; 73: 317-322.
- Hieronymus J 1882. Plantae Florae Diaforicae Argentinae. Casa Peuser, Buenos Aires.
- Kembro J, Marin R, Zygadlo J, Gleiser R. Effects of the essential oils of *Lippia turbinata* and *Lippia polystachya* (Verbenaceae) on the temporal pattern of locomotion of the mosquito *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) larvae. Parasitol Res 2009; 104(5):1119-27
- Mandrile E, Bongiorno de Pfirter G. Farmoplantas: Poleo (*Lippia turbinata* Gris.). Bifase. 1993; 7: 27-31.
- Martínez Crovetto R. Fertility-regulating plants used in popular medicine in Northeastern Argentina. Parodiana. 1981; 1: 97-117.
- Marzocca A. Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Montes A. Analítica de los productos aromáticos. Buenos Aires: Colección Científica del INTA, 1961.
- Moriconi J, Fernández E, Martínez E, Giulietti A. Rendimiento de materia seca y composición del aceite esencial de *Lippia turbinata* Griseb. "poleo" (Verbenaceae), en plantas de San Luis (Argentina). Horticultura Argentina. 2009; 28(65):34-8.
- Núñez M, Aguado MI, Bela A, Vonka C, Sansberro P. Pharmacognosy and phytochemistry of *Lippia turbinata* G., Verbenaceae. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Buenos Aires, 2008.
- Passone M, Etcheverry M. Antifungal impact of volatile fractions of *Peumus boldus* and *Lippia turbinata* on *Aspergillus* section Flavi and residual levels of these oils in irradiated peanut. Int J Food Microbiol. 2014; 168-169:17-23.
- Portmann E, Nigro M, Reides C, Llesuy S, et al. Aqueous extracts of *Lippia turbinata* and *Aloysia citriodora* (Verbenaceae): assessment of antioxidant capacity and DNA damage. Int J Toxicol 2012; 31(2): 192-202.
- Ricciardi G, Ricciardi A, Bandoni A. Fitoquímica de Verbenáceas del nordeste de Argentina. Santa Fe: Univ. Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2000.
- Rimpler H, Sauerbier H. Iridoid glucosides as taxonomic markers in the genera *Lantana*, *Lippia*, *Aloysia* and *Phyla*. Biochem Syst. Ecol. 1986; 14: 307-310.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza (Argentina): Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC, 2001.
- Ruffinengo S, Egurrola M, Floris I, Faverin C, et al. LD50 and repellent effects of essential oils from Argentinian wild plant species on Varroa destructor. J Econ Entomol. 2005; 98 (3): 651-655.
- Schiuma G. Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. Anales de Saipa. 1997; 15: 13-19.
- Wachter G, Valcic S, Franzblau S, Suárez E, Timmermann B. Antitubercular activity of triterpenoids from *Lippia turbinata*. J Nat Prod. 2001; 64: 37-41.

Poposa

Nombre Científico: *Werneria poposa* Phil.

Sinonimias: *Werneria lorentziana* Hieron.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *poposa, pupusa*.

Otros: *urqu pura pura* (Aymará).



Resumen

Werneria poposa (Asteráceas) es una planta oriunda de los altiplanos andinos del Perú, Chile y Argentina. Conocida por el nombre común de poposa, esta especie ha sido empleada tradicionalmente para combatir el mal de altura, en afecciones respiratorias y como digestivo. Uno de los pocos estudios experimentales realizados con un extracto de la planta da cuenta de un efecto antihipertensivo en ratas. Sin embargo, hasta la fecha no se realizaron investigaciones con el objeto de determinar sus efectos sobre el aparato respiratorio.

Summary

Werneria poposa (Asteraceae) is a shrub that grows in the highlands of Peru, Chile and Argentina. Also known by the common name of poposa, this species has been traditionally used as a digestive, respiratory illness and against altitude sickness. *W. poposa* has been subject to only one pharmacological study showing the antihypertensive properties of the extract. However, no research has been performed in order to validate its effects as a respiratory ailment.

Descripción botánica

Subarbusto rastrero, fétido y muy ramoso. Hojas imbricadas, espiraladas, lineales, suculentas, lanosas interiormente y con vaina membranosa; lámina glabra. Capítulos solitarios en la parte apical de los tallos floríferos, sésiles. Flores dimorfas, las marginales o periféricas son blancas, liguladas, y las del disco tubulosas, bisexuadas, de color amarillo o lila. Aquenio glabro (Ragonese y Milano, 1984).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Werneria* está conformado por 40 especies distribuidas geográficamente en los países de Argentina, Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, Perú y Venezuela. Crece preferentemente en la provincia fitogeográfica alto andina, comprendiendo el noroeste de Argentina, norte de Chile y sur de Perú. En Jujuy se encuentra en suelos secos, entre los 4.600 y 5.300 metros s.n.m.

Parte utilizada

Hojas y tallos jóvenes (Abella *et al.*, 1997) o planta entera seca (Quiroga *et al.*, 2004).

Historia

No existen muchos antecedentes históricos de uso. Los Aymará la solían masticar en reemplazo de la coca (Cárdenas, 1968). Las distintas etnias del noroeste argentino la emplearon para combatir el *soroche* o mal de altura (Pérez de Nucci, 1988). En el Altiplano chileno se mezclaba con el mate para combatir la tos y facilitar el parto (Villagrán, 1999).

Usos etnomedicinales

A pesar de su aroma nauseabundo, la *poposa* es una planta muy empleada en la región andina del continente. Su infusión oral (planta entera seca o partes aéreas) es empleada para combatir el apunamiento ("soroche"), como digestivo, antitusivo, en casos de neumonía, resfriados y cólicos intestinales. Por vía externa (mezclado con grasa de gallina) se utiliza para

aliviar golpes, torceduras y dolores reumáticos en general. Mezclada con *Artemisia copa* (*copa-copa*) se hace una infusión para ingerir en casos de dolores reumáticos (Abella *et al.*, 1997; Pérez de Nucci, 1988; Pochettino y Martínez, 1997; Viturro *et al.*, 1997). También se menciona la raíz en infusión como útil en casos de pleuresía (Debelmas, 1975).

Otros usos

La planta se emplea como condimento en alimentación (Scarpa y Arenas, 1996).

Composición química

Aceite esencial (1% en peso seco): Se realizaron dos estudios por cromatografía gaseosa y espectrometría de masas, identificándose más de 30 componentes, siendo mayoritarios los siguientes monoterpenos: β -pineno (21-22%), β -felandreno (22%), terpinen-4-ol (5,34-7.0 %), α -pineno (5,54%), α -terpineno (5,2%), β -citronelal (4.6 %), isopulegona (5,71%), 3-careno (4,48%), 1,8-cineol (4.8%) y β -felandreno (trazas). También se identificaron sesquiterpenos de esqueleto tipo amorfano y nerolidol (2,94%). (Abella *et al.*, 1997; Viturro *et al.*, 1997).

Otras partes: Se menciona la presencia de taninos, resina (Quiroga *et al.*, 2004) y un glucósido denominado poposina (Zelada, 1927). Del extracto diclorometánico de las partes aéreas se aislaron el kauran-16-ol, ácido kaur-16-en-oico, óxido de ent-14,15-epoxi-13-epimanoilo, acetato de toxilo, escopoletina y p-hidroxiacetofenona (Córdova *et al.*, 1996).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Se realizaron muy pocas investigaciones con esta especie. A efectos de evaluar una eventual actividad antihipertensiva, se ensayó el extracto metanólico de las partes aéreas en ratas normotensas e hipertensas. Para ello, se administró el extracto por vía intraperitoneal en dosis de 300 mg/kg, observándose una reducción de la presión arterial del 30.15% en ratas normotensas y 48.88% en ratas hipertensas. La evaluación tensional fue registrada por medio de cánulas carotídeas (Córdova *et al.*, 1996). Los componentes del aceite esencial podrían justificar su empleo como digestivo y antiespasmódico.

Toxicología - Efectos adversos

No conocidos hasta la fecha. Los ensayos biológicos sobre *Artemia salina* determinaron para el extracto metanólico de la parte aérea una CL_{50} = 296.76 ppm, mientras que para los extractos acuoso y diclorometánico de partes aéreas fue de 516.36 y 429.16 ppm, respectivamente (Córdova *et al.*, 1996).

Contraindicaciones

No se conocen. En virtud de la ausencia de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su prescripción en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión (planta entera): 2 cucharaditas por taza. Como digestivo tomar 1 taza después del almuerzo y cena. Para combatir el “soroche”, hasta 3 tazas por días.

Referencias

- Abella L, Cortella A, Velasco A, Pérez Alonso M. Flora medicinal de la puna argentina: *Artemisia copa* y *Werneria poposa* (Asteraceae). Estudio fitoquímico y etnobotánico. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-016.
- Cárdenas M. Masticatorios y Fumitorios. Actas y Memorias 37º Congreso Internacional de Americanistas. Buenos Aires, Argentina. 1968; 2: 559-573.
- Córdova A, Lock de Ugaz O, Callo N, Jurupe H. Estudio químico-farmacológico de la *Werneria poposa* Philippi. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 mar 1996. Abstract J-6.
- Debelmas J. Plantes medicinales d'altitude. Fitoterapia. 1975; 3: 99-110.
- Pérez de Nucci A. La Medicina tradicional del Noroeste argentino. Historia y Presente. Buenos Aires: Ed. del Sol, 1988.
- Pochettino M, Martínez M. Estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos, Provincia de Salta. En: Farmacognosia y Farmacobotánica en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas etnomedicinales del Noroeste argentino. VI Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines "Ciudad de Oviedo", Asturias. 5-7 nov 2004; 137-155.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Scarpa G, Arenas P. Especias y colorantes en la cocina tradicional de la puna jujeña. Candollea. 1996; 51: 483-514.
- Villagrán C, Castro V, Sánchez G, Hinojosa F, Latorre C. La tradición altiplánica: estudio etnobotánico en los Andes de Iquique, I Región. Chungara. 1999; 31: 81-186.
- Viturro C, Molina A, Saavedra O, Campos E, Molina S. Aceites esenciales no tradicionales a partir de algunas especies aromáticas silvestres. Anales de Saipa. 1997; 15: 41-47.
- Zelada F. Estudio botánico-químico de la *Werneria poposa* Phil. Museo Hist Nat Univ Nac Tucumán, 1927; 10: 1-17.

Pus pus

Nombre Científico: *Zuccagnia punctata* Cav.

Familia: Leguminoseae.

Nombres populares:

Español: *pus pus, jarilla de la puna, lata, jarilla pispi, jarilla macho.*



Resumen

Zuccagnia punctata (Leguminoseae) es una especie endémica de la región norte de Argentina y Chile. Conocida con el nombre común de *pus pus*, esta especie es de importancia medicinal en toda la región. Los estudios efectuados en el campo de la actividad antioxidante y atrapadora de radicales libres demostraron una acción importante tanto en los extractos como en los compuestos aislados, lo que implica un potencial uso en la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia. Por otra parte, la actividad antifúngica demostrada por los extractos alcohólicos y el aceite esencial podrían generar productos fitofarmacéuticos para el tratamiento de micosis humanas y fitopatógenas.

Summary

Zuccagnia punctata (Leguminoseae) is endemic to the Northern regions of Argentina and Chile. Also known locally as *pus pus*, this species is of particular importance throughout the region from a medicinal point of view. Recent investigations have shown good antioxidant and free radical scavenging activities in the extracts and in some isolated compounds, suggesting that *Z. punctata* could be of interest to the pharmaceutical, cosmetic and food industries. On the other hand, the alcoholic extract has also shown interesting antimycotic activity in the fields of human mycosis and crop protection.

Descripción botánica

Arbusto de mediano porte (1-2 metros de altura), inerme, aromático; ramas finas grises a negruzcas; hojas de 2-6 cm de longitud, con 5-13 pares de folíolos subopuestos o alternos, elíptico-lineares, acuminados, con un puntillado en el envés que se corresponde con pequeñas glándulas. Flores de 8 mm de largo, dispuestas en racimos, con corola amarillenta. Fruto comprimido, ovoidal, de alrededor de 1 cm de longitud (Cabrera, 1994).

Distribución geográfica - Ecología

Se trata de una especie endémica de la región norte y central de Argentina y Chile, creciendo en zonas áridas y semiáridas. En Argentina, forma parte de la flora xerófila del Monte Occidental, desde Jujuy hasta Mendoza y San Luis. Crece en alturas com-

prendidas entre los 900-2.700 metros. Requiere temperaturas entre 13 y 17.5°C de promedio anual. Junto a especies de *Larrea* constituyen una estepa arbustiva conocida como "jarillal", conformando matorrales de 1,5 a 2,5 metros de altura (Álvarez et al., 2003; Kiesling, 1994; Zampini et al., 2004a; b).

Parte utilizada

Partes aéreas.

Historia

No existen muchas referencias de uso por comunidades indígenas. En el siglo XIX Hieronymus mencionó su empleo como antirreumático y antiespasmodico (Hieronymus, 1882). Lallement en 1894 señaló los siguientes "Los curanderos recomiendan baños de agua caliente, en que se han hervido las

hojas para curar el reumatismo, y el té de palitos en casos de puntadas al costado, o sea pulmonía”.

Usos etnomedicinales

Además de sus propiedades antirreumáticas y antiespasmódicas (Hieronymus, 1882; Lallemand, 1894), en la medicina popular la decocción de hojas y tallo tiene empleo como diurético, catártico, antirreumático y antiséptico pédico (Álvarez *et al.*, 2003; Zampini *et al.*, 2004a; b).

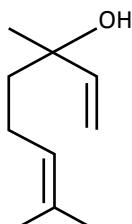
Otros usos

Ocasionalmente se emplea para teñir lanas de color plomizo (Kiesling, 1994). También se emplea para techar o como tutor para el cultivo del tomate (Zampini *et al.*, 2004).

Composición química

Aceite Esencial (0,09%): Obtenido mediante destilación por arrastre de vapor de las partes aéreas. Se secreta en los pelos glandulares de las hojas. Se destaca la presencia de constituyentes monoterpenicos hidrocarbonados y oxigenados (*linalol*, *p-cimeno-8-ol*, *canfolenal*, *limoneno*, *p-cimeno*, *geraniol*, *β-cariofileno*, óxido de *β-cariofileno* y *α-terpineol*). También algunos *sesquiterpenos*. La esencia obtenida es de color amarillo intenso, límpida, con olor característico (Álvarez *et al.*, 2003).

Flavonoides: Del extracto metanólico se aislarón chalconas (*2',4'-dihidroxichalcona*, *2',4'-dihydroxy-3'-metoxichalcona*), flavanonas (*7-hidroxiflavanona*, *7-hidroxi-8-metoxiflavanona*) y flavonas (*3,7-dihidroxiflavana*) (Álvarez *et al.*, 2003; Ávila *et al.*, 2001).



linalol

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento sólo se han realizado estudios *in vitro* y en animales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antimicótica: El extracto etanólico de las partes aéreas demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a levaduras, microhongos y basidiomicetos. Al respecto, se observó una fuerte actividad inhibitoria frente al crecimiento micelial de *Lenzites elegans*, *Schizophyllum commune*, *Pycnoporus sanguineus*, *Ganoderma applanatum*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus niger* y *Trichoderma sp.* Frente a *Saccharomyces carlsbergensis* se observó una CIM = 400 µg/ml, en tanto para *Rhodotorula spp*, dicho valor alcanzó 200 µg/ml (Quiroga *et al.*, 2001; 2004). Por su parte, el extracto etanólico de partes aéreas inhibió el crecimiento de hongos productores de aflatoxina, tales como *Aspergillus flavus*, *A. nomius* VSC23, *A. nomius* 13137 y *A. parasiticus* NRRL 2999. Esta actividad resulta importante al tratarse sustancias consideradas cancerígenas para la salud humana (Quiroga *et al.*, 2004).

El extracto metanólico crudo demostró actividad frente a los hongos fitopatógenos de la soja *Phomopsis longicolla* y *Colletotrichum truncatum*. La actividad antifúngica del extracto estaría relacionada con la presencia de dos chalconas, una flavanona y éster-cinámicos. También se identificó un nuevo derivado *cafeoil-éster* en el extracto clorofórmico, pero este no mostró actividad en concentraciones de 50 µg/ml (Svetaz *et al.*, 2004; Zacchino, 2008). Con respecto al aceite esencial, este demostró una fuerte actividad antifúngica únicamente frente a organismos dermatofitos, con valores de CIM entre 12,5-100 mg/ml (Álvarez *et al.*, 2003). Por otro lado, un estudio posterior demostró que los extractos a partir de éter de petróleo y diclorometano de las partes aéreas y frutos poseen actividad moderada frente a las levaduras *Candida albicans*, *S. cerevisiae* and *C. neoformans* (CIMs: 62.5 – 250 microg/mL) y elevada frente a los dermatofitos *M. gypseum*, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* (CIMs: 8 - 16 microg/mL) (Svetaz *et al.*, 2007). El fraccionamiento bioguiado de los extractos llevó al aislamiento de los principios activos *2',4'-dihidroxy-3'-metoxichalcona* y *2',4'-dihidroxichalcona*, que actuarían a través de mecanismos de acción distintos a las drogas de uso corriente como la *amfotericina B* y los azoles (Agüero *et al.*, 2010).

Actividad antibacteriana: Estudios *in vitro* determinaron una actividad inhibitoria de extractos alcohólicos de partes aéreas sobre bacterias Gram negativas patogénicas para el hombre (resistentes a antibióticos), presentando valores de CIM entre 100-200 µg/ml. Esta actividad inhibitoria también se observó en cepas de bacterias fitopatógenas (*Xanthomonas*, *Erwinias*), con valores de CIM entre 4,5-

19 µg/ml. En ambos casos los valores de concentración bactericida mínima (CBM) fueron semejantes a los valores de CIM. Entre los compuestos responsables de la actividad antibacteriana se señalan los flavonoles, y en especial la 2', 4'-dihidroxichalcona. La CIM de este compuesto (0,25 µg/ml) presentó valores menores al demostrado por *imipenem* (16 µg/ml) (Zampini *et al.*, 2004a; b; 2005). Finalmente, sobre muestras aisladas de *Streptococcus pneumoniae* de pacientes hospitalizados, se realizaron estudios *in vitro* con el extracto estandarizado de *Zuccagnia punctata* en dosis de 1mg/ratón) y con el flavonoide 7-hidroxiflavanona (1mg/ratón), observándose una significativa reducción en el número de gérmenes viables de *Streptococcus pneumoniae* en pulmón ($p<0.01$) (Zampini *et al.*, 2012).

Actividad antioxidante: Los estudios *in vitro* en modelos de lipoperoxidación demostraron actividad antioxidante para los flavonoides 2',4'-dihidroxichalcona y 7-hidroxi-8-metoxiflavanona (Ávila *et al.*, 2001). De igual modo, los 3', 4', 5'-trihidroxiflavonoles presentaron actividad atrapadora de radicales libres en el ensayo de 1,1-difenil-2-picrilhidracilo (DPPH), con valores de IC₅₀ de 2 µg/ml (Zampini *et al.*, 2004a). Por su parte, un extracto etanólico de propóleos obtenido a partir de *Z. punctata*, junto a la 2', 4'-dihidroxichalcona (presente en partes aéreas de la planta y en el propóleo) redujeron el daño oxidativo inducido por radicales hidroxilo en la deoxiribosa, a la vez que depuraron radicales superóxido de manera dosis-dependiente. Las concentraciones necesarias para lograr el 100% de depuración de radicales oxígeno fueron inferiores a 4 µg/ml para el extracto etanólico de propóleos y de 12 µg/ml para el 2', 4'-dihidroxichalcona (Nieva Moreno *et al.*, 2004). Un estudio reciente también demostró que los flavonoides 7-hidroxiflavanona, 2',4'-dihidroxichalcona y 3,7-dihidroxiflavanona poseen actividad atrapadora de radicales libres *in vitro* (Vieyra *et al.*, 2009).

Cabe señalar que en Amaicha del Valle (Tucumán) las abejas recolectan el material resinoso de los brotes de esta planta como así también de especies del género *Larrea*, para elaborar el propóleo (Zampini *et al.*, 2004a).

Actividad gastroprotectora: Se demostró que las chalconas 2',4'-dihidroxichalcona y 2',4'-dihidroxi-3'-metoxichalcona, suministradas previamente junto a melatonina en ratas sometidas a injuria gástrica inducida por etanol, poseen un efecto gastroprotector. En el mecanismo de acción jugaría un papel importante la actividad antioxidante de estos compuestos (De la Rocha *et al.*, 2003). El extracto

acetónico, al igual que la infusión de las partes aéreas, reduce el tránsito intestinal en ratas y ratones. Este efecto podría vincularse a la presencia de 2',4'-dihidroxichalcona y 2',4'-dihidroxi-3'-metoxichalcona (Ortega *et al.*, 2003).

Toxicología - Efectos adversos

Al igual que sucede con otras especies del género, el contacto con esta planta puede generar cuadros de dermatitis (Leonforte, 1986). La evaluación de la mutagenicidad/carcinogenicidad de extractos etanólicos de *Z. punctata* mediante ensayos de mutagenicidad usando cepas de *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100 con y sin activación metabólica, indicaron que en las concentraciones bioactivas el extracto no induce un incremento del número de revertentes espontáneos, lo que indica que se trata de un material no genotóxico. Tampoco se observó genotoxicidad *in vitro* en células de hematoma humano HepG2 tanto para el extracto como para la 2',4'-dihidroxichalcona (Zampini *et al.*, 2008). Un estudio demostró que la toma de una o dos veces al día de 1mg de extracto estandarizado de *Zuccagnia punctata* o del flavonoide 7-hidroxiflavanona durante siete días no genera toxicidad en pacientes con neumonía (Zampini *et al.*, 2012).

De tal manera, los extractos de *Z. punctata* podrían ser usados en formulaciones farmacéuticas como productos antibacterianos y antioxidantes. Asimismo, se podrían emplear en agricultura para el manejo de enfermedades producidas por bacterias fitopatógenas (Zampini *et al.*, 2004b).

Contraindicaciones

No está probada la seguridad de esta planta durante el embarazo y lactancia, por lo que se recomienda abstenerse de consumir esta especie en dichas circunstancias.

Interacciones medicamentosas

Los compuestos fenólicos 3,7-dihidroxiflavanona y 2',4'-dihidroxichalcona han demostrado una potencial interferencia con drogas que emplean al multi-transportador glicoproteína P, como es el caso de la ciclosporina (Chieli *et al.*, 2012).

Formas galénicas

Decocción (hojas y tallo): 2 cucharadas por taza. Hervir 4-5 minutos. Tomar 2-3 tazas al día.

Referencias

- Agüero M, Gonzalez M, Lima B, Svetaz L, et al. Argentinean propolis from *Zuccagnia punctata* Cav. (Caesalpiniaceae) exudates: phytochemical characterization and antifungal activity. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: b194-201.
- Alvarez S, Cortadi A, Gattuso M, Vila R, et al. Composición del aceite esencial de *Zuccagnia punctata* y su actividad antifúngica. Trabajo presentado en las XI Jornadas de Jóvenes Investigadores de la AUGM. UNLP - Universidad Nacional de La Plata, Argentina, 2003.
- Ávila V, Bertolotti S, Criado S, Pappano N, et al. Antioxidant properties of natural flavonoids quenching and generation of singlet molecular oxygen. *Intl J Food Sci Technol.* 2001; 36: 25.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Edic. INTA. Buenos Aires.
- De la Rocha N, María A, Gianello J, Pelzer L. Cytoprotective effects of chalcones from *Zuccagnia punctata* and melatonin on the gastroduodenal tract in rats. *Pharmacol. Res.* 2003; 48: 97-99.
- Chieli E, Romiti N, Zampini I, Garrido G, Isla M. Effects of *Zuccagnia punctata* extracts and their flavonoids on the function and expression of ABCB1/P-glycoprotein multidrug transporter. *J Ethnopharmacol.* 2012; 144(3):797-801.
- Hieronymus J. Plantae Diaforicae Florae Argentineae. Bol Acad Nac Ciencias. 1882; 4: 200-598.
- Kiesling R. Flora de San Juan. Buenos Aires: Vázquez Mazzini, 1994.
- Lallement G. Ligeros apuntes de la Flora puntana. Buenos Aires: La Agricultura. 1894.
- Leonforte J. *Contact Dermatitis from Larrea* (creosote bush). *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14 (2 Pt 1): 202-207.
- Nieve Moreno M, Zampini I, Vattuone M, Isla M. Capacidad depuradora de radicales libres de oxígeno de extractos de propóleos de Amaicha del Valle (Tucumán) y de *Zuccagnia punctata* Cav. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-79.
- Ortega C, María A, Giordano O, Gianello J. Effects of *Zuccagna punctata* on the gastrointestinal tract in rats and mice. *Phytotherapy Res.* 2003; 17: 404-406.
- Quiroga E, Sampietro A, Vattuone M. Screening antifungal activities of selected medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2001; 74: 89-96.
- Quiroga E, Segroi N, Selis A, Vattuone M. Antifungal activity of ethanolic extracts of argentine plants. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Angra dos Reis. 20-23 Mai 2004. Abstract FT-36.
- Quiroga E, Sampietro D, Vattuone M. Efecto fungitóxico in vitro de extractos vegetales sobre hongos productores de aflatoxinas. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-81.
- Svetaz L, Agüero MB, Alvarez S, Luna L, et al. Antifungal activity of *Zuccagnia punctata* Cav.: evidence for the mechanism of action. *Planta Med.* 2007; 73: 1074-80.
- Svetaz L, Tapia A, López S, Furlan R, et al. Antifungal chalcones and new caffeic acid esters from *Zuccagnia punctata* acting against soybean infecting fungi. *J Agric Food Chem.* 2004; 52: 3297-3300.
- Vieyra F, Boggetti H, Zampini I, Ordoñez R, et al. Singlet oxygen quenching and radical scavenging capacities of structurally-related flavonoids present in *Zuccagnia punctata* Cav. *Free Radic Res.* 2009; 43: 553-64.
- Zachino S. Natural compounds with promising antifungic activity. Especial IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Buenos Aires, 2008.
- Zampini I, Vattuone M, Isla M. Actividad antibacteriana y antioxidante de extractos alcohólicos de *Zuccagnia punctata* Cav. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Angra dos Reis. 20-23 mai 2004. Abstract FT-19.
- Zampini I, Vattuone M, Isla M. Aislamiento biodirigido de flavonoides con actividad antibacteriana a partir de hojas y tallos de *Zuccagnia punctata* Cav. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-87.
- Zampini I, Vattuone M, Isla M. Antibacterial activity of *Zuccagnia punctata* Cav. ethanolic extracts. *J Ethnopharmacol.* 2005; 102: 450-6.
- Zampini I, Villarini M, Moretti M, Dominici L, Isla M. Evaluation of genotoxic and antigenotoxic effects of hydroalcoholic extracts of *Zuccagnia punctata* Cav. *J Ethnopharmacol.* 2008; 115: 330-5.
- Zampini I, Villena J, Salva S, Herrera M, et al. Potentiality of standardized extract and isolated flavonoids from *Zuccagnia punctata* for the treatment of respiratory infections by *Streptococcus pneumoniae*: in vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol* 2012; 140(2): 287-92.

Quiebra arado

Nombre Científico: *Heimia salicifolia* (HBK) Link et Otto.

Sinonimia: *Nesaea salicifolia* (Link.) HBK.; *Nesaea syphilitica* Steud

Familia: Litraceae.

Nombres populares:

Español: *quiebra arado*, *quiebra arado amarillo*, *herba de la vida*, *quiebra yugo*, *sanjuanillo*. *Sinicuiche* (México).

Portugués: *erva da vida*, *abre-o-sol*, *quebra arado*.

Inglés: *willowleaf heimia*.

Otros: *arupacú* (guaraní), *araopiques* (quechua).



Resumen

Heimia salicifolia (Litraceae) es una planta de amplio uso medicinal en la Argentina, particularmente en el norte del país. La parte más empleada a nivel popular es la raíz. Sin embargo, la mayoría de los ensayos farmacológicos (en animales y clínicos) se realizaron utilizando otras partes de la planta (flores, hojas), lo cual indica que es necesario realizar estudios complementarios que centren la atención en las partes empleadas en etnomedicina. La actividad antibacteriana demostrada por los extractos frente a *E. coli*, sumado al efecto antiespasmódico y analgésico de su principal alcaloide (vertina), ofrecerían un elemento útil para el abordaje de cuadros diarreicos o enterocolitis, resultados que concuerdan con uno de sus principales usos populares.

Summary

Heimia salicifolia (Litraceae) is a widely used medicinal plant in Argentina, in particular in the Northern provinces of the country. Although the most popular part of the plant is the root, most pharmacological studies (in animals and humans) to date have focused on other parts such as flowers and leaves, suggesting that further investigations are needed in order to validate its ethnopharmacological uses. The antimicrobial effects observed in the extracts against *E. coli*, together with the antispasmodic and analgesic activity of the main alkaloid present in the plant (vertine) could be a starting point in order to further analyze its effects on gastrointestinal disorders claimed in popular medicine.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto glabro, de hasta 2 metros de altura, caracterizado por presentar tallos leñosos, algo alados en la parte superior; hojas opuestas, decusadas, lanceoladas a elípticas, de 1,5-8 cm de longitud por 0,5-1,5 cm de ancho, discoloros, márgenes eneteros, con nervadura central prominente; flores solitarias, axilares, subsésiles, con pétalos amarillos, de 1 a 1,8 cm de largo; fruto capsular subgloboso, 4-valvada, multiseminado. La floración ocurre en primavera (Lahitte *et al.*, 1998; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Especie ruderal de América tropical y subtropical (Méjico hasta Argentina). En nuestro país se localiza en las provincias del noroeste, noreste, Mesopotá-

mia y Centro (Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe). En Brasil se distribuye desde San Pablo por el norte, hacia el sur hasta Río Grande do Sul. Crece en ambientes costeros, arenales, bosques secos, terrenos bajos y húmedos, y suelos modificados (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

No hay referencias sobre su cultivo. La planta se considera maleza invasora, en especial de campos improductivos. Se reproduce por semillas y división de matas (Dimitri, 1987).

Parte utilizada

Principalmente la raíz y hojas, y secundariamente la planta entera, tallos, flores y cogollos.

Historia

Una escultura prehispánica de piedra hallada en las faldas del volcán Popocatépetl a mediados del siglo XIX, muestra al dios Xochipilli rodeado de una serie de hongos y plantas sagradas, entre las que el célebre investigador Schultes distinguió a *Heimia salicifolia* (Schultes y Hofmann, 1982). Las primeras citas de uso medicinal para esta especie se remontan a St. Hilaire (1832), quien mencionó su empleo como antijaquecoso. Años más tarde Hyeronimus (1882) señaló propiedades laxantes, diuréticas y vulnerarias. Pío Correa (1909) hizo referencias a actividades sudoríferas, antisárnicas y antisifilíticas.

Usos etnomedicinales

La decocción de la raíz se emplea, por vía oral, como digestivo, para tratar “empachos” y como antidiarreico. En casos de diarrea se prepara una decocción con un trozo de raíz y hojas de *hinojo*. El líquido resultante se vierte sobre hojas de menta, se añaden granos de anís y se bebe caliente. La decocción de las partes aéreas en trastornos respiratorios (bronquitis, tos). En uso externo es antiinflamatorio y analgésico (Lahitte *et al.*, 1998). En Santiago del Estero se menciona el uso de la infusión en ayunas como abortivo (Di Lullo, 1929). Los indios Tobas del Chaco emplean la decocción de sus hojas para “todo tipo de enfermedad interna”. Con sus hojas machacadas, masajean las zonas inflamadas al considerar a la planta “remedio fresco” (Martínez Crovetto, 1964).

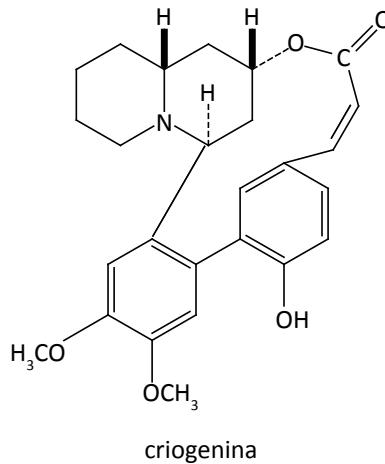
Los indígenas maká del Chaco boreal, mastican las hojas y las aplican como emplastos sobre espinas clavadas en la piel (Arenas, 1982). En la misma región, los Pilagá la utilizan en el tratamiento de forúnculos, dolor de estómago y sarna (Filipov, 1994). Información más antigua refiere su empleo como antisárnica (decocción de la raíz), antiinflamatoria (hojas, raíz y flores), diurética, emética, febrífuga y anticefalálgica (Toursarkissian, 1980; Marzocca, 1997). En la región litoral de Argentina se recopiló información de empleo en casos de empacho (raíz en infusión durante 3 días seguidos, y para los niños, los cogollos en infusión); la raíz en cocimiento en casos de colitis, meteorismo y trastornos hepáticos; la raíz despellejada para tratar colesterol elevado; la decocción de la planta entera para lavar heridas y finalmente las hojas aplicadas como emplasto en casos de golpes (Itten, 1999).

Existen referencias del uso de quiebra arado en otras regiones del continente. Por ejemplo, en Brasil su uso es interno como diaforético, diurético y purgante, y externo como cicatrizante (Mors *et al.*, 2000). En México machacan las hojas secas en agua, y luego de un proceso de fermentación preparan

una bebida alucinógena (Amorín, 1974). En ese país también recomiendan beber una infusión (hojas) después del parto para “cerrar la matriz”. En tanto, la infusión de la planta entera se recomienda para fortalecer el útero (Itten, 1999).

Constitución química

Planta entera: Principio amargo (*nesina*), *fitosterrina*, un alcaloide principal (*criogenina* = *vertina*) y varios alcaloides secundarios: *sinicuichina*, *heimina*, *litrina*, *litridina* = *sinina* (Blomster *et al.*, 1964; Appel *et al.*, 1966), *nesodina*, *dihidronesodina*, *lifolina*, *dimetillifolina* (Appel *et al.*, 1965), *heimidina* (El-Olemy *et al.*, 1971), *dehidrodecodeína* (Horhammer *et al.*, 1971), ALC-1, ALC-2 (Domínguez *et al.*, 1975), *abresolina* (Horhammer *et al.*, 1975), *desmetoxiabresolina*, *10-epi-desmetoxiabresolina* (Rother *et al.*, 1978); *anelisina* (Malone *et al.*, 1994). Rumalla *et al.* (2008) reportaron la presencia de dos alcaloides nuevos: *9 beta*,*2'*-*dihidroxi-4'',5''-dimetoxi-litran-12-ona* o *9 beta-hidroxivertina* (1) y *(2S, 4S, 10R)-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-quinolizidina-2-acetato* (2), y de los alcaloides conocidos *litrina*, *dehidrodecodeína*, *litridina*, *vertina*, *heimidina*, *lifolina* y *epi-lifolina*



Parte aérea: *manitol*, *β-sitosterol* (Domínguez *et al.*, 1975).

Semillas: *hidroxi-transquinolizidina* (Rother y Schwarting, 1975).

Tallos foliosos: mucílagos (Domínguez *et al.*, 1918).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Entre las principales actividades ensayadas destacan aquellas relacionadas con actividad antimicrobiana y analgésica. De esta última se ha llevado a cabo un ensayo clínico.

Actividad antimicrobiana: Los extractos preparados con los tallos foliáceos demostraron actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus* y la cepa 114 del género *Salmonella* (Planes de Banchero y Souto, 1969). El extracto hidroalcohólico de las flores, en concentración de 5 mg/ml, demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *S. aureus*, *Candida albicans* y *Mucor sp.* En cambio, no se observó actividad frente a *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger* y *Pseudomonas aeruginosa* (Dimitri, 1987). Tampoco se observó actividad *in vitro* frente a *Candida albicans* para los extractos etanólicos y acuosos de la planta entera (Fernández *et al.*, 1996). Otras investigaciones también confirmaron actividad antimicrobiana de la parte aérea frente a *Salmonella typhi* (Perez y Anesini, 1994) y *E. coli*, pero no en *S. aureus* y *A. niger* (Anesini y Perez, 1993).

Actividad sobre el sistema nervioso central: La administración del alcaloide *vertina* demostró un efecto depresor sobre el S.N.C. en ratas, sin producir efecto miorrelajante. Se observó actividad similar en conejos, cobayos, gatos y perros. La actividad sedante no dependería de bloqueo o agotamiento de catecolaminas (Malone y Rother, 1994). Por su parte, el alcaloide *criogenina* posee actividad relajante en animales de laboratorio así como también efectos anticolinérgicos (Kaplan y Malone, 1966; Robichaud *et al.*, 1964; 1965). A pesar de que en México se le atribuyen propiedades alucinógenas, las mismas no pueden atribuirse a los alcaloides aislados por lo menos hasta la fecha (Douglas *et al.*, 1967)

Actividad analgésica - antiinflamatoria: El alcaloide *vertina*, en dosis de 100 mg/k, produjo un efecto antiinflamatorio en ratas, utilizando el modelo de edema plantar bajo inducción de *caragenina*. A igual dosis también demostró actividad antiespasmódica en cobayos y ratas. En principio, la *vertina* no presentaría afinidad por los receptores de *histamina*, *serotonina* y *bradiquinina*, por lo que se deduce que los mecanismos por los cuales se produce dicha actividad (de tipo musculotrópica) son desconocidos (Malone y Rother, 1994). En un modelo de inflamación empleando *ciclooxygenasa* obtenida de vesícula seminal bovina, los alcaloides *vertina* y *nesodina* demostraron actividad inhibitoria de la *prostaglandin-sintetasa*, con una potencia superior a la *aspirina*, del orden del 2.48 y 2.24, respectivamente (Lema *et al.*, 1986). En un ensayo clínico a doble ciego, efectuado en pacientes con dolor dental crónico, el alcaloide *vertina* (en dosis de 310 mg) demostró efecto analgésico a las 3 horas de su suministro. Este efecto fue más rápido que el logrado por *aspirina* (6 horas). No obstante, en algunos pacientes se observaron algunos efectos indeseables – ver *Toxicología - Efectos Adversos* (Malone y Rother, 1994).

Otras acciones de interés: El alcaloide *vertina*, en dosis de 100 mg/k, produjo un efecto hipotérmico en ratas con hiperpirexia inducida por *peptonas*. El efecto fue del 41% (la mitad del producido por *aspirina* en dosis de 300 mg/k) y ocurrió a las dos horas de su administración (Malone y Rother, 1994). Por su parte, el alcaloide *litrina* demostró propiedades diuréticas en ratas, al antagonizar la actividad de la hormona antidiurética. Este tipo de mecanismo de acción podría resultar útil en pacientes con enfermedad de Addison (Malone y Rother, 1994). Finalmente una mezcla de alcaloides de las hojas de *H. salicifolia* demostró reducir la presión sistólica en ratas normotensas e hipertensas, actuando sobre la conversión de angiotensina II y por liberación de óxido nítrico (Guzmán Hernández *et al.*, 2006).

Toxicología - Efectos adversos

No se ha documentado toxicidad en el ganado a pesar de la gran cantidad de *alcaloides* que la planta contiene (Ragonese y Milano, 1984). El cocimiento y posterior fermentación de las hojas produce distorsiones auditivas (sensación de audición lejana) y visuales (tonos amarillentos) luego de ser tomado el brebaje por vía oral (Díaz, 1977; Schultes y Hofmann, 1982). El alcaloide *vertina*, en dosis de 100 mg/k, no demostró toxicidad en ratas luego de 21 días de administración continua. En humanos, el suministro de este alcaloide (dosis de 310 mg) produjo disminución del ritmo respiratorio y leve bradicardia, aunque no modificó la sensopercepción y el estado mental (Malone y Rother, 1995). En Alemania se reportó un caso de presencia de alcaloides de *H. salicifolia* en un paciente con intoxicación aguda por supuesta ingestión de una infusión de la planta (Kempf *et al.*, 2008).

Contraindicaciones

La presencia de numerosos alcaloides en la planta entera desaconseja su empleo durante el embarazo, niñez y lactancia.

Status legal

En 1965, EE.UU. negoció una patente con los alcaloides *vertina* y *litrina*, extraídos de *H. salicifolia* y *H. myrtifolia*.

Formas galénicas

Decocción: 10 g (planta entera) en 250 ml de agua. Hervir durante 5 minutos. Aplicar en uso externo en forma de compresas.

Referencias

- Amorín J. Plantas de la Flora Argentina Relacionadas con Alucinógenos Americanos. Acad Arg Farm Bioq. 1974; 1: 1-61
- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 119-128.
- Appel H, Rother A, Schwarting A. Alkaloids of *Heimia salicifolia*. II. Isolation of nesodine and lyfoline and their correlation with other Lythraceae alkaloids. Lloydia. 1965; 28: 84-89.
- Appel H, Achenbach H. Structure of the alkaloidsinine (lythridine) from *Heimia salicifolia*. Tetrahedron Lett. 1966; 5789-5790.
- Arenas P. Nombres y usos de las plantas por los indígenas maká del Chaco boreal. Parodiana. 1983; 1: 171-243.
- Blomster R, Schwarting A, Bobbitt J. Alkaloids of *Heimia salicifolia*. I. A preliminary report. Lloydia. 1964; 27: 15-24.
- Di Lullo O. *La Medicina Popular en Santiago del Estero*. Santiago del Estero (Rep. Argentina): Talleres Gráficos El Liberal, 1929.
- Díaz J. Ethnopharmacology of sacred psychoactive plants used by the Indians of México. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1977; 17: 647-652
- Dimitri M. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo I. Buenos Aires: Acme, 1987; (2): 813.
- Domínguez J, Molino J, Gallelli E. Investigaciones Fitoquímicas en Plantas Argentinas Indígenas o Naturalizadas. 1^a Serie. Buenos Aires: Peuser, 1918.
- Domínguez X, Marroquín J, Quinteros S, Vargas S. Two new quinolizidine alkaloids from *Heimia salicifolia*. Phytochemistry. 1975; 14: 1883-1884.
- Douglas B, Kirkpatrick J, Raffauf R, Ribeiro O, Weisbach J. Problems in chemotaxonomy. II. The major alkaloids of the genus *Heimia*. Lloydia. 1967; 27: 25-31.
- El-Olemy M, Stohs M, Schwarting A. Heimidine: a new alkaloid from *Heimia salicifolia*. Lloydia. 1971; 34: 439-441.
- Filipov A. Medicinal plants of Pilagá of Central Chaco. J Ethnopharmacol. 1994; 181-193.
- Fernández J, Olano I, Vázquez A, Ferreira F, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas. III. 8º Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. 20-23 mar 1996. Abstract V-28.
- Guzmán Hernández E, Segura Cobos D, De Haro R, Vázquez Cruz B. Antihypertensive effects of *Heimia salicifolia* alkaloids. Pharmacologyonline. 2006; 3: 817-823.
- Horhammer R, Schwarting A, Edwards J. The structure of dehydrodecodeine. Z Naturforsch Ser B. 1971; 26: 970-973.
- Horhammer R, Schwarting A, Edwards J. The structure of abresoline. J Org Chem. 1975; 40: 656-657
- Hyeronimus J (1882) *Plantae Diaphoricae Flora Argentinae*. Buenos Aires, Argentina.
- Itten B. Yerba de la Vida (*Heimia salicifolia*). Raíces. 1999; 23: 11-18.
- Kaplan H, Malone M. Pharmacologic study of nesodine, cryogenine and other alkaloids of *Heimia salicifolia*. Lloydia. 1966; 29: 348-359.
- Kempf J, Stedtler U, Neusüss C, Weinmann W, Auwärter V. Identification of sinicuichi alkaloids in human serum after intoxication caused by oral intake of a *Heimia salicifolia* extract. Forensic Sci Int. 2008; 179: e57-61.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lema W, Blankenship J, Malone M. Prostaglandin synthetase inhibition by alkaloids of *Heimia salicifolia*. J Ethnopharmacol. 1986; 15: 161-167.
- Malone M, Rother A. *Heimia salicifolia*: a phytochemical and phytopharmacologic review. J Ethnopharmacol. 1994; 42: 135-159.
- Martínez Crovetto R. Estudios etnobotánicos I. Nombres de las plantas y su utilidad según los indios Yobas del este del Chaco. Bonplandia. 1964; 1: 279-333.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J Ethnopharmacol. 1994; 44: 41-46.
- Pio Correa M. Flora do Brazil. Algumas Plantas Uteis, Suas Aplicações e Distribuição Geographica. Directoria Geral de estadística. Rio de Janeiro, Brazil, 1909.
- Planes de Banchero E, Souto J. Actividad antivírica de algunas plantas indígenas. Rev Inv Agropec. 1969; 6: 155-171.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Buenos Aires: ACME, 1984.

- Robichaud R, Malone M, Schwarting A. Pharmacodynamics of cryogenine, an alkaloid isolated from *Heimia salicifolia* Link & Otto. I. Arch Intern Pharmacodyn. 1964; 150: 220-232.
- Robichaud R, Malone M, Kosersky O. Pharmacodynamics of cryogenine, an alkaloid isolated from *Heimia salicifolia* Link & Otto. II. Arch Intern Pharmacodyn 1964; 157: 43-52.
- Rother A, Schwarting A. The phenylquinolizidines of the seedlings of *Heimia salicifolia*. Llodya. 1975; 38: 477-479.
- Rother A, Schwarting A. Desmethoxyabresoline and 10-epi-desmethoxyabresoline, new ester alkaloids in *Heimia salicifolia*. Phytochemistry. 1978; 17: 305-309.
- Rumalla C, Jadhav A, Smillie T, Fronczek F, Khan I. Alkaloids from *Heimia salicifolia*. Phytochemistry. 2008; 69: 1756-62.
- Saint Hilaire A. Plantes Usuelles des Brasiliens. 70 láminas. Paris (Francia): Grimbert Libraire, 1824.
- Shultes R, Hofmann A. Las plantas de los dioses. Distrito Federal (México): Fondo de Cultura Económica, 1982.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Quilembay

Nombre Científico: *Chuquiraga avellanedae* Lorentz.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *quilembay, quilimbay, trayán, sombra de toro, mataquerosén.*



Resumen

Chuquiraga avellanedae (Asteráceas) es un arbusto predominante de las regiones áridas de la región Patagónica que no ha sido suficientemente estudiado hasta el momento. Los estudios biológicos preliminares realizados en el quilembay destacan una acción antioxidante así como actividad inhibitoria in vitro frente a *Staphylococcus aureus*. No obstante, hasta el momento no se llevaron a cabo estudios que convaliden los empleos referidos por la medicina tradicional.

Summary

Chuquiraga avellanedae (Asteraceae) is a commonly found shrub in the dry lands of Patagonia. Also known by the common name of quilembay, very few pharmacological studies have been performed to date in this species. Some preliminary results have shown antioxidant and in vitro antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*. However, no efforts have focused on validating the traditional uses of *C. avellanedae*.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto espinoso perenne, de forma redondeada, muy resinoso, que puede alcanzar hasta 1,5 metros de altura. Presenta follaje denso, con hojas coriáceas pequeñas, brillantes, parcialmente lanceoladas, y que terminan en una espina o mucrón. De las axilas de las hojas surgen dos espinas amarillas que contrastan con el verde del follaje. Las flores son muy vistosas, de color amarillo, y se reúnen en inflorescencias dispuestas en el extremo de las ramas. Los frutos, denominados cipselas, son largos y densamente velludos, siendo dispersados por el viento entre los meses de Marzo y Mayo. La floración se produce desde octubre hasta bien entrado el otoño. Este arbusto reúne todas las características morfológicas de las plantas xerófilas (Tell *et al.*, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

La planta habita las zonas más áridas de la Patagonia, distribuyéndose en el sur de Chile y en el centro de Río Negro, Chubut y casi toda la provincia de Santa Cruz (Tell *et al.*, 1997).

Parte utilizada

Las hojas.

Adulterantes

Puede haber confusiones con *Chuquiraga straminea* Sand., la cual se diferencia de *C. avellanedae* en que presenta hojas uninervadas e inflorescencias de mayor tamaño.

Historia

Las hojas eran masticadas por los indios Tehuelches como excitante nervioso. Con la infusión de las hojas preparaban gargarismos, y tomado internamente (endulzado con azúcar quemada) controlaban la fiebre y las cefaleas (Winkler *et al.*, 2004).

Usos etnomedicinales

Se reporta el empleo de la infusión de las hojas en forma de gargarismos frente a laringitis y faringitis. Por vía interna se señalan propiedades benéficas frente a afecciones inflamatorias renales (Ferro *et al.*, 2003; Winkler *et al.*, 2001).

Otros usos

En el período estival, debido a la declinación de otras especies vegetales, las flores constituyen un recurso alimenticio para la hacienda. Las hojas suelen constituirse en alimento para los ñandúes. Las raíces se emplean para teñir telas (Winkler *et al.*, 1997).

Constitución química

Hojas: flavonoides (*rutina*, *acetina-7-glucósido*, *isoflavonas*, *baicaleína*, *kempferol* y sus derivados), ácidos grasos (*palmítico*, *linolénico*, *mirístico*, *oleico* y *esteárico*), proteínas, carbohidratos, taninos y resina (Winkler *et al.*, 2001; Winkler *et al.*, 2004). A partir de extracciones específicas para cada uno de los principios activos señalados se observó la ausencia de *tirosina*, la presencia de desoxiazúcares y de un esteroide con una lactona de 4 C, α -insaturada en C_{17} , que se correspondería con *glucósidos cardenólidos* (Winkler *et al.*, 1997).

Raíz: lípidos, triterpenos pentacíclicos, alcaloides, resinas, proteínas y carbohidratos (Winkler *et al.*, 1997).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son escasas las investigaciones llevadas a cabo con esta especie. Se mencionan algunos estudios realizados en el campo de la actividad antimicrobiana y antioxidante, entre otros.

Actividad antimicrobiana: En cuanto a la actividad de los extractos frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos, ninguno de los extractos demostró acción antimicrobiana empleando las técnicas de difusión en agar (Winkler *et al.*, 2004). En cambio,

los extractos metanólico e hidrometanólico demostraron sensibilidad positiva *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, aunque no evidenciaron actividad frente a *Pseudomonas stutzerii* y *Cladosporium cucumerinum* (Mazzuca *et al.*, 2001).

Otras acciones de interés: Los extractos etilacético, acuoso y alcohólico elaborados a partir de las hojas de *C. avellaneda* demostraron una marcada propiedad antioxidant ($> 80\%$) frente al radical libre DPPH. Estudios citotóxicos revelaron una $EC_{50} = < 300 \mu\text{g/ml}$. Teniendo en cuenta el hallazgo de glucósidos cardenólidos en las hojas, podría逆reverse algún efecto inotrópico positivo sobre la contractilidad cardiaca. La presencia de taninos en las hojas promueve una actividad astringente útil en casos de diarreas.

Toxicología - Efectos adversos

No han sido documentados en el uso tradicional.

Contraindicaciones

Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de la especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su prescripción o toma en dichas circunstancias.

Interacciones medicamentosas

La presencia de *glucósidos cardenólidos* en las hojas podría interactuar o potenciar la actividad de drogas digitálicas.

Formas galénicas

No han sido suficientemente corroboradas para esta especie.

Referencias

- Ferro L, Molares S, Wilvers N. Educando con las plantas nativas de la estepa patagónica. Chubut: Edit. Bavaria, 2003.
- Mazzuca M, Russo N, Álvarez A, Passotti V, Balzaretti V. Actividad biológica en plantas patagónicas. X Simposio Latinoamericano de farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-66.
- Tell G, Izaguirre I, Quintana R. Flora y Fauna patagónicas. Bariloche (Argentina): Caleuche, 1997.
- Winkler V, Pérez E, Pinto Vitorino G, Flores M. Estudio fitoquímico de las hojas y raíces de *Chuquiraga avellaneda* Cabr. (Compositae). II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-154.
- Winkler V, Uhrich A, Artola S, Cisneros A. Investigación Fitoquímica de Plantas de la Patagonia Argentina. Abstract nº 78. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001.
- Winkler V, Córdoba O, Flores M. Composición química, actividad antioxidant y citotoxicidad de extractos de *Chuquiraga avellaneda* L. (Asteraceae). VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-125.

Quinchamalí

Nombre Científico: *Quinchamalium chilense* Lam.

Sinonimia: *Quinchamalium patagonica* Berg.; *Q. procumbens* Ruiz & Pav.

Familia: Santalaceae.

Nombres populares:

Español: *quinchamalí* (mapuche), *chinchamala*, *chinchamali*, *chinchinami*, *hierba del toro*, *khenchamalí* (aymara).



Resumen

El quinchamalí (*Quinchamalium chilense* – Santaláceas) es una planta herbácea típica de la flora andino-patagónica, empleada en medicina popular con varios fines. Sin embargo, y a efectos de convalidar algunos de sus usos medicinales, es muy poco lo que se ha investigado tanto desde el punto de vista químico como farmacológico hasta el momento.

Summary

Quinchamalí (*Quinchamalium chilense* – Santalaceae) is a medicinal herb used with several unspecific purposes throughout the Andean and Patagonian regions of Argentina. However, there is very little pharmacological and phytochemical information in order to validate the medicinal properties of this plant.

Descripción botánica

Hierba de aspecto arrosetado, de 50 cm de alto, caracterizada por presentar hojas lineares, carnosas, glabras y acuminadas, de 0,5 a 4 cm de largo; flores glabras de 8-15 mm de longitud, tubulosas, con 5 pétalos que se abren al exterior, verdes por fuera y amarillo-anaranjado o amarillo-rojizo por dentro, dispuestas en espigas terminales densas con aspecto de cabezuela. Fruto en aquenio, ovado, con pericarpio delgado, coronado por el disco persistente y su base protegida por un involucro duro urceolado, constituido por la reunión de brácteas y bractéolas. La floración ocurre entre diciembre y marzo (Kiesling, 1994).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Santaláceas se encuentra compuesta por árboles, arbustos y hierbas que crecen en las regiones tropicales, subtropicales y templadas del mundo. Abarca 35 géneros y alrededor de 400 especies. La mayoría son hemiparásitas (Hoffmann et al., 1992). En América, el género comprende unas 12 especies que habitan en Perú, Argentina y Chile (8 especies presentes en este país). *Q. chilense* cre-

ce en la región cordillerana hasta las estepas arenosas de la región andino-patagónica de la provincia de Santa Cruz (Kiesling, 1994). En Chile se extiende entre Antofagasta y Magallanes, siendo muy común en los arenales de Coquimbo como así también en los cerros de las provincias centrales y en el sur. Crecer hasta los 3.000 metros (Gupta, 1995; Hoffmann et al., 1992).

Parte utilizada

Planta entera.

Historia

Los araucanos la consideraban como panacea después del árbol del *canelo*. La empleaban a menudo para cicatrizar heridas sufridas en combate (Gupta, 1995). En 1646, el cronista Alonso de Osorio decía sobre el *quinchamalí*: "... Esta yerba se arranca, y con su raíz, flor y rama se cuece todo en agua caliente, la cual se da al enfermo, y entre otros efectos que obra, es uno expeler del cuerpo cualquier sangre extravenada, molida y corrupta, y esto con mucha prisa y eficacia." En 1674 Diego de Rosales, en "Historia del Reino de Chile" refería "...es el re-

medio más eficaz para preservar de la corrupción de las heridas penetrantes y expeler la sangre recogida de los vasos en que cayó....Facilita la regla en las mujeres tomando su cocimiento caliente en ayunas, tres o cuatro días, y si hay miel de abejas que la acompañe, son sus efectos mejores".

En la época colonial, el *quinchimalí* era expedido en la famosa Botica de los Jesuitas de Santiago (Chile), dadas las propiedades antisépticas de heridas. Para esa época fue enviada a España, con información sobre sus usos médicos como vulneraria y anticoagulante (Hoffmann *et al.*, 1992). En territorio argentino, Lemos (1878) fue el primero que señaló sus cualidades vulnerarias. Según Molina (1810), el nombre popular *quinchamalí* es una voz mapuche que significa "similar a la lanceta" (un elemento empleado por esa etnia para hacer sangrías), quizás en alusión a que sus efectos depurativos equivalían al de una sangría (Roig, 2001).

Usos etnomedicinales

En la región argentina de Cuyo la emplean por vía interna como diurética, emenagoga, tónica, digestiva y sedante. Por vía externa se utiliza como astringente y balsámico (Toursarkissian, 1980; Roig, 2001). En Chile emplean la infusión (una cucharadita de la planta molida por taza), como depurativo, emenagogo, para tratar convalecencias ocasionadas por caídas y golpes. La decocción (100 g/litro) es empleada para tratar abscesos hepáticos, a razón de 1 taza en ayunas durante por lo menos un mes. Por vía externa se aplica la infusión como compresa para cicatrizar heridas (Gupta, 1995). Los Mapuches de Neuquén (Argentina) también la emplean como digestiva y para abordar problemas cardíacos (Conticello *et al.*, 1997). En la Patagonia Argentina recomiendan la aplicación de compresas embebidas en la infusión de planta entera para tratar golpes y hematomas. También se recomienda como tónico y

depurador hepático (Itkin, 2004). En el Perú, se utiliza como pectoral y en el tratamiento de contusiones (Soukup, 1986).

Constitución química

En la planta entera se reportó la presencia de *glucósidos, mucílagos, taninos, azúcares, y alcaloides* (trazas). También flavonoides (*rutina*), saponinas, triterpenos y β -sitosterol (Erazo Guiffra *et al.*, 1987; Montes y Wilcomirsky, 1985).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son muy pocos los estudios farmacológicos realizados en esta especie. El extracto etanólico de tallo y hojas demostró una actividad antibacteriana débil frente a *Sarcinia lutea* y *Staphylococcus aureus* (Bhakuni *et al.*, 1974). El mismo extracto también presentó actividad citotóxica frente a células CA-9KB (Bhakuni *et al.*, 1976). Diferentes extractos de *Q. chilense* demostraron actividad antiinflamatoria en modelos animales (Gene *et al.*, 1990).

Toxicología - Efectos adversos

No han sido documentados hasta el momento.

Contraindicaciones

No se conocen. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie en el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribirla en dichas circunstancias.

Formas galénicas

(Hoffmann *et al.*, 1992).

Infusión: 1 cucharadita de la hierba molida por taza. Beber dos tazas al día.

Decoccción: 100 g/l en maceración por algunas horas. Hacer hervir. Beber en ayunas.

Vía externa: Infusión en forma de compresa.

Referencias

- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. *Lloydia*. 1974; 37: 621-632.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean plants for anticancer activity. I. *Lloydia*. 1976; 39: 225-243.
- Conticello L, Gandullo R, Bustamante A, Tartaglia C. El uso de las plantas medicinales por la comunidad Mapuche de San Martín de los Andes, provincia de Neuquén (Argentina). *Parodiana*. 1997; 10: 165-180.
- Erazo Guiffra S, García Madrid R, La Torre de la Cruz I. Native plants used in Chilean folk medicine. *Ann R Acad Farm*. 1987; 5: 296-301.
- Gene R, Marin Pares J, Adzet T. Antiinflammatory activities of *Heterotheca inuloides* and *Quinchamalium chilense*. *Ethnopharmacologie; sources, methodes, objectifs*. Paris-Metz: ORSTOM et Sfe, 1990.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. Plantas medicinales de uso común en Chile. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Itkin S. Plantas de la Patagonia para la salud. Bariloche (Argentina): Caleuche, 2004.
- Kiesling R. Flora de San Juan. Buenos Aires: Vázquez Mazzini, 1994.
- Lemos A. Catálogo de las plantas medicinales de Mendoza. *Rev Med Quirúrg*. 1878; 15: 8-21.
- Montes M, Wilcomisky T. *Medicina Tradicional Chilena*. Santiago (Chile): Universidad de Concepción, 1985.
- Roig A. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC, 2001.
- Rosales D 1674. Historia General del Reino de Chile. Flandes Indiano. Valparaíso (Chile): Vicuña Mackenna, Imprenta de *El Mercurio*, 1877.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Radal

Nombre Científico: *Lomatia hirsuta* (Lam.) Diels ex J.F. Macbr.

Sinonimia: *Embothrium hirsutum* Lam.; *E. obliquum* Ruiz et Pav.; *Lomatia obliqua* Ruiz et Pav.; *Tricodylus oblicua* (Ruiz & Pav.) Kuntz.

Familia: Proteaceae.

Nombres populares:

Español: *radal, raryl, nogal silvestre, radán, ral-ral, rabral, roden* (Chile y Argentina), *garau* (Ecuador), *andanza, garo, raryl, shiapash* (Perú).



Resumen

El *radal* (*Lomatia hirsuta* – Proteaceae) es un típico exponente de la vegetación andinopatagónica, siendo empleado en la medicina popular como antitusivo y antiasmático. No existen aún correlatos suficientes entre las actividades biológicas ensayadas y sus empleos populares. El hallazgo de escopoletina en sus hojas podría justificar, al menos en parte, su uso en el tratamiento de afecciones respiratorias.

Summary

Radal (*Lomatia hirsuta* – Proteaceae) is a typical exponent of the Southern Andes and Patagonian regions in Argentina and Chile. Although widely used as a respiratory ailment, to date no pharmacological studies have validated these popular uses. However, the presence of scopoletin in this species could justify, at least in part, its effectiveness in the treatment of asthma and as an anti-cough agent.

Descripción botánica

Árbol perenne, que puede presentarse de dos formas diferentes: como arbusto de 3-4 metros de altura formando matas, o bien como árbol de hasta 15 metros de altura. La copa es globosa, tronco con corteza delgada y ligeramente rugosa, color grisáceo a grisáceo-parduzco veteado de pequeñas manchas oscuras, de hasta 90 cm de diámetro; ramas grises, flexibles, estriadas, con ramitas pubescentes y brotes cubiertos de un vello ferrugíneo. Hojas simples, alternas, coriáceas, de 4-12 cm de largo por 3-12 cm de ancho, aovadas elípticas, con bordes aserrados, brillantes en la cara superior y nervaduras prominentes en el reverso; flores agrupadas en racimos axilares, hermafroditas, asimétricas, pediceladas, amarillo-verdosas. El fruto es un folículo subleñoso, péndulo, polispermo, oblongo, ceniciente o parduzco, de 2-3,5 cm de largo, provisto de numerosas semillas aladas, aovadas, de 6 mm de largo por 4 mm de ancho (Gupta *et al.*, 1995; Tell *et al.*, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Crece desde Ecuador hasta Chile, con variadas condiciones de suelo y humedad, en zonas boscosas o en sus aledaños. En Chile se le ubica entre Coquimbo y Chiloé. Tanto en Argentina (principalmente en San Carlos de Bariloche y aledaños) como en Chile, el *radal* constituye parte del bosque valdiviano, ocasionalmente bosques propios (Hoffmann *et al.*, 1992). La destrucción del bosque nativo por la mano del hombre y ocasionales incendios ha puesto a la especie en peligro de extinción (Schrickel, 1999). En Ecuador aparece en la zona de transición con el páramo (subpáramo), siendo frecuente la presencia del *radal* en su forma arbustiva.

Agrotecnología del cultivo

No se ha desarrollado el cultivo de esta especie. La planta se reproduce por semillas. Se recomienda una estratificación fría de 45 días en arena húmeda y siembra en sustrato normal de vivero durante la primera quincena de septiembre (Donoso y Escobar, 1986).

Parte utilizada

Hojas y corteza.

Historia

El nombre popular *radal* es de origen mapuche, siendo empleado por esta etnia como purgante (hojas y cogollos), en casos de traqueítis, bronquitis y tos. Gusinde (1917) señalaba “*su corteza es purgativa y eficacísima para el asma*”.

Usos etnomedicinales

En Chile y en la Patagonia Argentina emplean la infusión de hojas secas (como así también la tintura o jarabe) en casos de asma bronquial y como antitusivo. La decocción de la corteza también tendría propiedades antiasmáticas y laxantes (Itkin, 2004; Montes y Wilkomirsky, 1985; Muñoz *et al.*, 1981). La etnia Mapuche de la provincia de Neuquén emplea la corteza en decocción en casos de asma y la infusión de corteza (a veces junto a la cáscara de manzana) como purgante. Por vía externa, las hojas, corteza y folículos frescos para lavar heridas. Para el dolor de muelas se coloca externamente una mezcla de hojas y grasa de pollo (Conticello *et al.*, 1997).

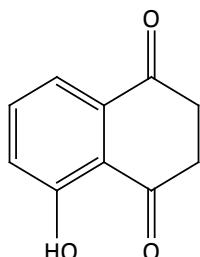
Otros usos

Debido a su hermoso veteado y buena calidad, la madera se utiliza en la fabricación de muebles, así como para elaborar chapillas. La corteza se emplea en zonas rurales para teñir la lana de marrón o castaño (Hoffmann *et al.*, 1992; Tell *et al.*, 1997), en tanto las ramas de *radal* tiñen de rojo a negro la lana mordentada; el color depende del mordiente. Los frutos tiñen de amarillo (Tauro, 1966).

Constitución química

Corteza y leño: *juglona*, β -hidrojuglona, nafatazaria, taninos, alcaloide (dudososo), *lomacillo* (principio amargo) (Montes y Wilkomirsky).

Hojas: *juglona*, β -hidrojuglona (Pacheco *et al.*, 1977), cumarinas, *umbeliferona*, *escopoletina*, *queracetina*, *ramnetina*, *isoramnetina* y en menor proporción *quercitrina* (Erazo *et al.*, 1997). También ácido cinámico y ácido vanílico (Simonsen *et al.*, 2006).



juglona

Semillas: *lomatiol*, que por oxidación con la solución de permanganato de potasio en hidróxido de sodio, da ácido ftálico (Tauro, 1966).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se corroboraron las virtudes antiasmáticas y antitusivas consignadas por la medicina popular a esta especie. Probablemente la *juglona* (naftoquinona de actividad antiséptica) jugaría un papel importante en esta área, ya que es una molécula emparentada con la *plumbagina*, una naftoquinona presente en *Drosera rotundifolia*, de comprobada actividad antiasmática (Alonso, 2004). Gracias a sus propiedades astringentes, la *juglona* es empleada en el tratamiento de diarreas ligeras. Asimismo se utiliza en el tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica y en sintomatología hemorroidal. A nivel dermatológico, la *juglona* resulta útil frente a descamaciones del cuero cabelludo, en el tratamiento del prurito, en quemaduras superficiales leves y en afecciones bucofaríngeas (Villar del Fresno, 1999).

En relación a los estudios farmacológicos realizados para *L. hirsuta*, vale la pena destacar que el extracto hidroalcohólico de hojas y tallos demostró actividad antitumoral frente a células de leucemia humana P-388 (Bhakuni *et al.*, 1976). A efectos de validar el uso popular, se llevó a cabo un ensayo con la infusión de las hojas, las cuales demostraron efectos inhibitorios sobre la inflamación producida en pata de cobayos por *lambda-carragenanos*, siendo la potencia del orden del 29,2%, frente al 53,5% producido por naproxeno sódico en condiciones similares. Los componentes *umbeliferona*, y la cumarina *escopoletina* tendrían particular injerencia en la actividad demostrada (Erazo *et al.*, 1997). La 2-metoxijuglona presente en las hojas mostró actividad *in vitro* frente a *Candida albicans* (CIM = 8 microg/mL) (Simonsen *et al.*, 2006).

Respecto a la *escopoletina* (abundante en el extracto acuoso de hojas), se le han adjudicado una gran cantidad de acciones farmacológicas en especies que también la contienen, tales como hepatoprotección (Sung *et al.*, 1998), inhibición *in vitro* frente a *Escherichia coli* (Duncan *et al.*, 1998), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* (Kayser y Kolodziej, 1997). Otros estudios experimentales demostraron que la *escopoletina* presenta actividad antipirética, antiagregante (inhibición del PAF) e hipotensora arterial (Huang *et al.*, 1993).

Toxicología - Efectos adversos

No existen referencias.

Contraindicaciones

No documentadas. En virtud de la falta de estudios que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de radal en dichas circunstancias.

Formas galénicas

(según Hoffmann *et al.*, 1992).

Infusión: 2 cucharaditas de hojas secas por taza. Tomar 3-4 tazas al día.

Jarabe Tradicional: Mezclar ¼ litro de tintura y un almíbar elaborado con media taza de agua y una de azúcar. Tomar 3-4 tazas al día.

Tintura Tradicional: Remojar 20 g de hojas y ramas secas en una taza con aguardiente durante 10 días. Posteriormente se cuela y se toman 20-30 gotas, 3-4 veces al día.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, *et al.* Screening of Chilean plants for anticancer activity. I. Lloydia. 1976; 39: 225-243.
- Conticello L, Gandullo R, Bustamante A, Tartaglia C. El uso de las plantas medicinales por la comunidad mapuche de San Martín de los Andes, provincia de Neuquén (Argentina). Parodiana. 1997; 10: 165-180.
- Donoso C, Escobar B. Germinación de las proteáceas arbóreas chilenas. Bosque. 1986; 7: 85-94.
- Duncan S, Flint H, Stewart C. Inhibitory activity of gut bacteria against *Escherichia coli* O 157 mediated by dietary plant metabolites. FEMS Microbiol Lett. 1998; 164: 283-288.
- Erazo S, Garcia R, Backhouse N, Lemus I 1st, *et al.* Phytochemical and biological study of radal *Lomatia hirsuta* (Proteaceae). J Ethnopharmacol. 1997; 57: 81-83.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Gusinde M. *Medicina e Higiene de los Antiguos Araucanos*. Publicaciones del Museo de Etnología y Antropología de Chile. Santiago (Chile): Imprenta Universitaria, 1917.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. *Plantas Medicinales de Uso Común en Chile*. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Huang L *et al.* Antipyretic and anti-inflammatory effects of *Artemisia annua* L. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih. 1993; 18: 44-8; 63-64.
- Itkin S. *Plantas de la Patagonia para la Salud*. Bariloche (Argentina): Caleuche, 2004.
- Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reinforme*. Planta Med. 1997; 63: 508-510.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina tradicional chilena. Santiago (Chile). Ed. Universidad de Concepción, 1985
- Muñoz M, Barrera E, Meza I. El uso medicinal y alimenticio de plantas nativas y naturalizadas en Chile. Rev Museo Nacional de Historia Natural. Nº 33, 1981.
- Schricker S. Medicina Natural en Comunidades Mapuche: Plantas Medicinales, Educación y Salud. Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. Ed. José Luis Martínez. El Canelo de Nos, Chile. Noviembre 1999. Abstract P-68. III
- Simonsen H, Adersen A, Berthelsen L, Christensen S, *et al.* Ethnopharmacological evaluation of radal (leaves of *Lomatia hirsuta*) and isolation of 2-methoxyjuglone. BMC Complement Altern Med. 2006; 6: 29.
- Sung S, Park J, Kim Y. Hepatoprotective activity of scopoletin, a constituent of *Solanum lykartum*. Arch Pharmacol Res. 1998; 21: 718-722.
- Tauro H. Diccionario Enclopédico del Perú. Buenos Aires: Talleres Gráficos Americanos, 1966.
- Tell G, Izaguirre I, Quintana R. Flora y Fauna patagónicas. San Carlos de Bariloche (Argentina): Caleuche, 1997.
- Villar del Fresno A (Ed.). *Farmacognosía General*. Madrid: Síntesis. 1999.

Rompe piedra

Nombre Científico: *Phyllanthus niruri* L.

Sinonimia: *Diasperus niruri* (L.) Kuntze, *Phyllanthus asperulatus* Hutch, *P. filiformis* Pavon ex. Baillon, *P. lathyroides* Kunth.

Familia: Euforbiaceae.

Nombres populares:

Español: *rompe piedra*, *helechito*, *sarandicito* (Argentina), *paraparai mi* (Paraguay), *chanca piedra* (Perú), *pernilla del pasto* (Puerto Rico), *viernes Santo* (Colombia).

Portugués: *quebra-pedra*, *erva-pombinha*, *arrebenta-pedra*.

Inglés: *gale of wind*.



Resumen

Phyllanthus niruri (Euforbiaceae) es una especie nativa de América y que se encuentra muy extendida no sólo por todo el continente, sino también en otras regiones cálidas del planeta. Conocida por el nombre popular de rompe piedra, es empleada como eliminadora de cálculos renales y vesiculares, diurética, antidiabética, antirreumática, uricosúrica, sudorífica, sedante, tónica, eupéptica y protectora hepática. A lo largo de la segunda mitad del siglo XX, *P. niruri* recibió la atención de los investigadores, quienes centraron los estudios farmacológicos en las acciones antihepatotóxica y antiviral (*hepatitis B*), diurética y antilitíásica, antimicrobiana, hipotensora, y hipoglucemiante, entre otros. Si bien los resultados no son concluyentes, en la actualidad existe suficiente respaldo científico para convalidar algunas de las acciones propuestas en la medicina popular.

Summary

Phyllanthus niruri (Euphorbiaceae) is an American species that has become widespread throughout other warm regions of the World. Also known as gale of wind, this medicinal herb is used in the treatment of several diseases such as kidney gravels, and as a diuretic, antidiabetic, sedative, tonic, eupptic, and hepatic agent, amongst others. During the second half of the 20th century, *P. niruri* received quite a lot of attention from the scientific community, and researchers have focused mainly of the antihepatotoxic, antiviral (*hepatitis B*), diuretic, antimicrobial, hypotensive, and hypoglycemic activities. Although many studies are not concluding, some of the results obtained validate, at least partially, the ethnopharmacological uses claimed for this plant.

Descripción botánica

Planta herbácea vivaz o semiperenne y de pequeño porte, caracterizada por presentar una altura entre 20-60 cm; tallos delgados, simples o ramificados en la parte superior; hojas pequeñas, oblongo-elípticas y alternas (0,5 – 2 cm de largo); flores pequeñas verde-amarillentas unisexuales (las masculinas de a pares y las femeninas solitarias); frutos en forma de cápsulas pequeñas globuloso-achatadas, de hasta 3 mm de largo, con seis semillas retorcidas longitudinalmente y diminutas estriás transversales (Alonso, 2004; Gupta, 1995).

Nota: Existen algunas confusiones respecto a tomar como sinonimia de *P. niruri* a la variedad asiática

P. amarus. Para algunos se trataría de dos especies distintas pero muy emparentadas (*P. niruri* var. *amarus*), mientras que otros la consideran la misma especie. (Qi et al., 2013).

Distribución geográfica - Ecología

Es una especie nativa de América y que se encuentra muy extendida por todo el continente, abarcando su hábitat desde Texas (USA) hasta el sudeste de Brasil, noreste argentino (Misiones, Formosa y Chaco), sur de Paraguay y este del Uruguay. Se adapta a cualquier tipo de terreno y clima y crece sobre tierras húmedas (entre 0-800 m.s.n.m) especialmente en territorios litoraleños. El género *Phyllan-*

thus (alrededor de 600 especies) tiene una amplia distribución en el mundo, en especial en países de climas templados o tropicales. Fue introducida en Filipinas, aunque existen algunas referencias que indican a ese país como su lugar de origen (Gupta, 1995; Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

Se trata de una especie poco exigente en lo que respecta al tipo de suelo, adaptándose bien a los suelos arcillosos con elevado contenido en materia orgánica. Desarrolla bien en condiciones tropicales de baja altura, con alta humedad y lugares sombreados. La especie se propaga por semilla. La siembra debe ser superficial, apenas con una fina capa de tierra recubriendo las semillas para que posibilite el paso de la luz. La formación de plántulas puede ser hecha en un vivero sombreado, utilizando sustrato orgánico con partes iguales de suelo, estiércol bovino y humus de lombriz. El tiempo de formación de plántulas es de 45-60 días.

Se recomienda la fertilización orgánica con 5 kg/m² de estiércol de corral descompuesto ó 3 kg/m² de estiércol de gallina. Las fertilizaciones deben ser realizadas después de cada corte. La mejor época para el trasplante (en Brasil) coincide con la época lluviosa (octubre a enero). La distancia puede ser densa en el surco, 15-20 cm y 50 cm entre líneas. En este espaciamiento la cantidad de plántulas es de 133.000/ha. El cultivo requiere riego frecuente para mantener una humedad en el suelo del 60-80%. Durante los primeros meses después del trasplante para el campo se debe chapear periódicamente entre los surcos, manteniéndolo libre de malezas. En los primeros días del trasplante al campo, el control sobre hormigas debe ser intenso. Puede ello controlarse naturalmente rodeando el cultivo con plantación de ajonjolí ó sésamo (*Sesamum indicum*), ya que las hormigas preferirán esas hojas. El corte es manual, con auxilio de tijeras de podar, cortando a 5-10 cm del suelo o con arado costal con disco en forma de estrella de 3 puntas con rotación regulada en 2.000 rpm (aprox.). El rendimiento de este tipo de equipo es de 1 ha/día. El primer corte puede hacerse a los 3 meses del trasplante, y los posteriores (dependen del desarrollo del rebrote) pueden hacerse hasta 4 cortes al año. El rendimiento de la parte aérea con 12% de humedad es de 1,5 ton/ha por corte. Después del primer corte, el rendimiento aumenta en función del macollamiento de la planta (Magalhães, 2000).

Parte utilizada

Toda la planta, en especial las partes aéreas floridas, raíces y semillas.

Adulterantes

Suele haber confusiones o adulteraciones con la especie emparentada *P. tenellus*. De acuerdo con la Farmacopea Brasilera deberán cuantificarse las soluciones extractivas acuosas en HPLC a efectos de verificar el tenor en taninos, ácido gálico, ácido elágico y geranina para diferenciar ambas especies (Aboy *et al.*, 2002).

Historia

Existen referencias del empleo popular de esta especie desde hace unos tres siglos en el Brasil y litoral paraguayo, en especial como eliminador de piedras en vesícula y vejiga, afrodisíaco, hipoglucemante y diurético. Hieronymus en 1882 describió propiedades antidiabéticas, astringentes, diuréticas y emenagogas. Millspaugh en 1892 describió para esta especie propiedades diuréticas e hipoglucemiantes. Su actividad diurética fue estudiada científicamente a partir del Dr. Araujo (Brasil) en 1929 y continuada por Van der Woerd en 1941. En el libro de Descole (1943) figuran seis especies de *Phyllanthus* en Argentina, una de las cuales corresponde a *P. niruri*. El nombre genérico *Phyllanthus* significa hoja-flor dado que la hoja se haya unida a la flor o el fruto conformando una sola unidad. En tanto *niruri* derivaría de un vocablo hindú, siendo adoptado por Linneo (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

Empleada popularmente en todo el continente como eliminadora de pequeños cálculos renales y vesiculares, diurética, antidiabética, antirreumática, uricosúrica, sudorífica, sedante, tónica, eupéptica y protectora hepática (Alonso, 2004; Gupta, 1995). Adicionalmente a los usos tradicionales, en Argentina se han señalado propiedades antidisentéricas y antidiarreicas. En el Brasil se le atribuyen propiedades diuréticas, litolíticas, sedantes, astringentes y tónicas. Reduciría cálculos renales y es utilizada en el tratamiento de afecciones del hígado, cólicos renales, diabetes, debilidad general, infecciones pulmonares, hemorragias y úlceras (Calixto *et al.*, 1984; Mors *et al.*, 2000). La infusión de las hojas machacadas se emplean en México para inducir vómitos. En la India se utiliza en el tratamiento de ictericia (Mulchandani y Hassarajani, 1984; Venkateswarana *et al.*, 1987a), diabetes (Jain y Sharma, 1967), infecciones urogenitales y amenorrea (Hukerri *et al.*, 1988). Gupta (1995) explica que en Malasia emplean la decocción de la planta entera en casos de diarrea e ictericia, mientras que en Haití, Martinica y Santa Lucía (Caribe) indican las partes aéreas en decocción o infusión en casos de fiebre. En tanto en Dominica es señalada como abortiva y en Tobago como emenagoga.

Constitución química

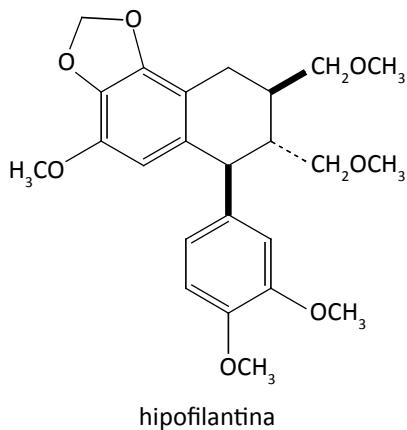
La literatura pertinente menciona la presencia de los siguientes compuestos en distintas partes de la planta (Aboy *et al.*, 2002; Chauhan *et al.*, 1977; Cuellar y Franco, 1980; Gupta, 1995; Gupta y Amed, 1984; Joshi *et al.*, 1986; Mellinger *et al.*, 2005; Balgalkotkar *et al.* 2006).

Lignanos: *lintetralina, isolintetralina, seco-4-HO-lintetralina, hipofilantina, kinokinina, nirtrantina, nirtretralinas A y B, nirantina, HO-nirantrina, nirfilina, filantina, filetrina, filtetralina, filnirurina, nirurina, nirurinetina y demás hidroxilignanos.*

Flavonoides: *astragalina, queracetina, quercitrina, isoquericitrina, kaempferol, fisetina, phyllanthus flavonooides FG1y FG2, rutina, nirurinetina, eriodictiol-7-a-L-rhamnósido.*

Alcaloides: De tipo pirrolizidínicos: (-) *nor-securinina, 4-metoxi-norsecurinina, noren-securinina*. De tipo indolizidínicos: *nirurina-filantina, filocrisina, filantamida*.

Otros grupos de compuestos: terpenos (*lupeol, lupeol acetato, cimenol, limoneno*), alcanos (*triacontan-1-al, triacontan-1-ol*), vitamina C (0,4% en las hojas), salicilato de metilo, ácido ricinoleico (semillas), ácido linoleico (semillas), ácido linolénico (semillas), estradiol (raíz), taninos (7%) y azúcares (xilanos) en planta entera.



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Dentro de las investigaciones realizadas para esta especie, destacan las realizadas con respecto a sus cualidades diuréticas, antilitiásicas y antimicrobianas. Existen varios estudios (*in vitro* y clínicos) en hepatitis B aunque no se llegó a resultados concluyentes. A continuación se resumen todos los trabajos relacionados con *P. amarus* y *P. niruri*. Para una

mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Acción antihepatotóxica y antiviral (hepatitis B):

Los extractos mostraron actividad antiviral frente al virus de la Hepatitis B, observándose una actividad inhibitoria sobre la *ADN-polimerasa endógena* que se liga al antígeno de superficie del virus (Syamasundar *et al.*, 1985; Venkateswaran *et al.*, 1987b; Mehrotra *et al.*, 1990). Sin embargo, las investigaciones clínicas realizadas hasta el momento sobre una posible acción inactivadora frente al virus de la hepatitis B no han arrojado resultados del todo convincentes (Leelarasamee *et al.*, 1990; Milne *et al.*, 1994).

Por ejemplo, un ensayo clínico efectuado sobre portadores de hepatitis B demostró una negativización del 59% del antígeno de superficie de los enfermos tratados con *P. amarus* a lo largo de 30 días, contra un 4% de negativización en el grupo control (Thyagarajan *et al.*, 1988). Este trabajo (también publicado en *The Lancet*) se basó en gran parte en las enseñanzas ayurvédicas, y originó toda una seguidilla de estudios con esta especie, incluso participando el Prof. B. Blumberg (Premio Nobel) descubridor del antígeno Australia (Blumberg *et al.*, 1990). Sin embargo, en posteriores estudios a doble-ciego versus placebo con 123 pacientes portadores de hepatitis B se observó una mejoría únicamente en los parámetros serológicos del grupo que recibió extractos de *P. urinaria* (una especie china muy emparentada) frente a otros grupos que recibieron extractos de *P. niruri* (*o P. amarus*) y placebo. La carga antigénica observada en *P. urinaria* fue menor frente a los otros grupos, y se constataron varios casos de seroconversión de positivo a negativo, lo cual no ocurrió en los pacientes tratados con *P. amarus* (Wang *et al.*, 1994; 1995).

En otro estudio efectuado en Cuba con varias especies de *Phyllanthus* y a efectos de medir la capacidad de inactivación del Ag HBs en sueros de pacientes, se constató una muy escasa actividad inhibitoria por parte de *P. amarus* (tan solo del 5%) con respecto a otras especies del género (*P. smaferi* 96%, *P. formosus* 95%, *P. microdictyus* 95%, *P. chamaecristoides* 90%, *P. incrustathus* 80%, *P. orbicularis* 40%). La mayor eficacia se observó en los sueros tratados durante 48 horas (Del Barrio y Caballero, 1996). Por otro lado, un ensayo con enfermos con hepatitis B tratados con extractos de *P. niruri* tuvieron un mayor porcentaje de recuperación (86,9%) que aquellos tratados con drogas convencionales (50%), además de una respuesta más rápida (Jayaram *et al.*, 1997). De igual modo otro estudio clínico con

60 pacientes con hepatitis B determinó que el 59% de aquellos que habían sido tratados con extractos de *P. amarus* en cápsulas (200 mg, 3 veces al día durante un mes) mostraron una negativización del antígeno de superficie HBs Ag, frente al 4% del grupo placebo. En pacientes con antígeno core (HbcAg) el porcentaje de negativización fue sustancialmente menor (Reichert, 1997).

Finalmente, vale la pena mencionar que en otros estudios complementarios se observó que diversos extractos y componentes químicos de *P. niruri* presentan una marcada actividad antihepatotóxica y antiviral frente al virus de la hepatitis B (Somasundar *et al.*, 1985; Reddy *et al.*, 1993).

Con el objeto de determinar el papel del sistema inmunológico en la actividad antiviral de *P. niruri*, en un estudio reciente se demostró que el extracto actúa *in vitro* como agente mitógeno en linfocitos, estimulando la proliferación de los linfocitos B y T, incrementando la expresión de los marcadores de activación superficiales (CD69) y la producción de *interferón gama e interleukina-4*. También se observó un incremento en la fagocitosis, actividad de las enzimas lisosomales, liberación de TNF-alfa, y modulación en la producción de óxido nítrico en macrófagos (Nworu *et al.*, 2010).

En los últimos años se realizaron varios estudios que demostraron que tanto el extracto acuoso como la fracción proteica de las hojas poseen actividad antihepatotóxica *in vitro* e *in vivo* frente a la intoxicación con *tetracloruro de carbono, acetaminofeno, nimesulida, tiocetamida, e hidroperóxido de terbutilo* (Bhattacharjee y Sil, 2006; 2007a; 2007b; Chatterjee *et al.*, 2006; Chatterjee y Sil, 2006; Manjrekar *et al.*, 2008; Sarkar y Sil, 2007; 2010; Amin *et al.*, 2012).

Actividad diurética - antilitiásica: El alcaloide *fiantamida* (presente también en *P. sellowianus*) demostró en ratas un efecto miorrelajante y anti-espasmódico (calcio antagonista) de manera similar a la papaverina, lo que facilitaría en principio la eliminación de pequeños cálculos en uréter (Calixto *et al.*, 1984; Dias *et al.*, 1994). Por su parte, el extracto inhibió un modelo de endocitosis de formación de cristales de oxalato de calcio en el sistema urinario de perros, lo cual contribuiría a explicar su uso como eliminador o preventivo de microlitirosis urinaria (Campos y Schor, 1999).

A su vez, en un modelo de urolitirosis por introducción intravesical de oxalato de calcio en ratas, se demostró que la administración del extracto acuoso por vía oral a lo largo de 43 días ejerce un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de cristales (independientemente de los cambios en la excreción urina-

ria de *citrato y magnesio*). En 3 de los 22 animales estudiados los cálculos fueron eliminados o disueltos. Al perecer existiría una mayor incorporación de glicosaminoglicanos en los cálculos, inhibiendo así la formación de cristales (Freitas *et al.*, 2002). Finalmente, un ensayo clínico efectuado en 68 pacientes con diferentes grados de riesgo de litiasis (hipercalciuria, hiperoxaluria, hipocitraturia e hipomagnesuria), demostró que el suministro oral de cápsulas de *P. niruri* (450 mg/día) reduce significativamente la tasa de incidencia de formación de cálculos en vías urinarias (Nishiura *et al.*, 2004).

Por ejemplo, estudios recientes demostraron una inhibición en la formación y agregación de *oxalato de calcio* en orina, lo que sugiere que el extracto podría interferir en los estadíos tempranos de la formación de cálculos, siendo por lo tanto un tratamiento alternativo para la urolitirosis (Barros *et al.*, 2003). De acuerdo con la Central de Medicamentos del Brasil (CEME) *P. niruri* incrementa la filtración glomerular en riñón con un efecto diurético de tipo uricosúrico, lo cual sugiere un eventual empleo en casos de insuficiencia renal leve e hiperuricemia (Martínez *et al.*, 2000).

En ratones, se observó que la administración de un extracto por vía oral (5 mg/ratón/día) modificó la forma y textura de los cálculos renales en animales con urolitirosis, incrementando la fragilidad de los mismos y por ende, facilitando su disolución y posterior eliminación (Barros *et al.*, 2006). En un ensayo clínico realizado en 150 pacientes se observó que el consumo de un extracto de *P. niruri* (2 g/día) por un período de 3 meses posterior a un tratamiento extracorpóreo de litotripsia, produce un incremento significativo en la liberación de cálculos renales (Micali *et al.*, 2006).

En resumen, y según lo describen Boim *et al.* (2010) en una revisión bibliográfica sobre el uso de *P. niruri* en el campo de la urolitirosis, los extractos de la planta interfieren en diversos estadíos de la formación de cálculos, reducen la agregación de los cristales, modifican su estructura y composición, y alteran la interacción de los cristales con las células tubulares del sistema urológico.

Actividad antimicrobiana: El extracto etanólico mostró actividad inhibitoria frente a *Pasteurella pestis* y *Staphylococcus aureus* (Collier y Van de Piji, 1949). En tanto, el extracto acuoso demostró inhibir *in vitro* al *Helicobacter pylori* (Ranilla *et al.*, 2012). El extracto acuoso inhibió la actividad de la *transcriptasa inversa* (tipo 1) en el virus HIV-1-RT (Ogata *et al.*, 1992), particularmente en el enlace de la proteína REV del HIV al RRE/RNA por parte del compuesto *niruriside* aislado del extracto metanolico elaborado

con las hojas desecadas de *P. niruri* (Qian Cutrone et al., 1996). También demostró actividad anti-Hepatitis B a partir de la actividad de sus lignanos (Wei et al., 2012) e inhibir *in vitro* al *Herpes simplex virus* tipo 1 (HSV-1) con una EC₅₀ = 60 µg/mL (Farall Tello et al., 2012). El extracto metanólico de las hojas demostró actividad inhibitoria *in vitro* sobre bacterias Gram positivas y negativas (Ibrahim et al., 2013).

Actividad antiparasitaria: El extracto etanólico mostró actividad nematicida contra larvas de *Toxocara canis* (Kiuchi et al., 1989), y actividad antimarialárica (utilizando la planta entera) contra *Plasmodium falciparum* (Tona et al., 1999; 2001; Venkatesalu et al., 2012). En otro estudio también se observó actividad antiparasitaria *in vitro* y se determinó que el principio activo responsable sería la *1-O-galloil-6-O-luteoil-alfa-d-glucosa*, con una IC₅₀ = 4.7 microg/mL frente a *Babesia gibsoni* y 1.4 microg/mL frente a *P. falciparum* (Subeki et al., 2006). La actividad antiplasmódica de dicho extracto fue confirmada en Mustafa et al. (2007), con una IC₅₀ *in vitro* entre 2.3 y 3.9 microg/mL, y con una ED₅₀ igual a 9.1 mg/kg/d en ratones infectados con *P. berghei*.

Actividad cardiovascular: En un estudio clínico se examinó el efecto de los extractos elaborados con la planta entera de *P. niruri* sobre nueve pacientes hipertensos moderados (cuatro de ellos diabéticos) en un centro de diagnóstico de Anantapur (India) a lo largo de 10 días de tratamiento. Los resultados revelaron un incremento significativo en el volumen urinario de 24 hs y en la eliminación de Na, a la vez que se detectó un significativo descenso de la presión arterial sistólica en el grupo de hipertensos no diabéticos y en las mujeres, junto con un descenso significativo de la glucemia en todos los grupos (Sri-vidya y Periwal S, 1995).

En cuanto al estudio de la actividad hipotensora arterial en animales, estudios realizados en Japón determinaron el efecto inhibidor del *geranin* sobre la *enzima convertidora de angiotensina* (Ueno et al., 1988). Asimismo los *lignanos* aislados del extracto metanólico demostraron un efecto inhibidor sobre el receptor de *endotelina*, un importante vasoconstrictor arterial (Hussain et al., 1995).

El compuesto *metil brevifolincarboxilato* aislado de las hojas mostró un efecto vasorrelajante en aorta de ratas aislada y en la presencia de *norepinefrina* y *nicardipina*. No se observó dicha actividad a altas concentraciones de K+ (60 mM), lo cual sugiere que el mecanismo de acción estaría dado por una disminución en la concentración de *calcio*, inducida a su vez por un incremento en la actividad de los canales paa ese ión (Iizuka et al., 2006). El compuesto tam-

bién posee actividad promotora de la agregación plaquetaria inducida por *colágeno* o por *adenosina 5'-difosfato*, con una actividad similar a la observada para la *adenosina* utilizada como estándar (Iizuka et al., 2007). Finalmente, vale la pena destacar que el extracto acuoso mostró actividad cardioprotectora en ratones con toxicidad de miocardio inducida con *doxorubicina* (Thippeswamy et al., 2011).

Oncología experimental: Los ensayos *in vitro* realizados a efectos de encontrar actividad antineoplásica sobre determinadas líneas tumorales por parte de los lignanos *filantina* e *hipofilantina* no arrojaron acción citotóxica (Srinivasulu, 1992). En cambio el extracto acuoso de *P. amarus* exhibió una potente actividad anticarcinogénica *in vivo* frente al induktor de sarcomas metilcolantreno. Asimismo, prolongó la sobrevida en ratas con tumores de Ehrlich y linfoma ascítico de Dalton transplantados, actuando fundamentalmente por inhibición de la enzima *ADN-topoisomerasa II* (Rajeshkumar et al., 2002). La administración oral de un extracto de *P. niruri* a una dosis de 1000 mg/kg antes y después de la inducción de papillomagenesis con *DMBA* en ratones causó una reducción en la incidencia tumoral, número de tumores, carga tumoral y número acumulativo de tumores en comparación con el grupo control (Sharma et al., 2009). Un análisis enzimático de la piel y del hígado demostró un incremento significativo en los niveles de *superoxido dismutasa*, *catalasa*, *glutatión* y *vitamina C* en los animales tratados, lo cual indicaría que el extracto ejerce una acción antioxidante (Sharma et al., 2011).

Metabolismo lipídico: El polvo de la planta entera administrada por vía intragástrica a ratones en dosis de 200 mg/k, demostró efectos antihipercolesterolemicos y hepatoprotectores frente a megadosis de *etanol* (Umarani et al., 1985). El tratamiento de ratas hiperlipémicas con el extracto por vía oral redujo en forma significativa los niveles de lípidos en plasma. Esta actividad se encuentra mediada por una inhibición en la biosíntesis hepática de *colesterol*, un incremento en la excreción de bilis por vía fecal, y un aumento en los niveles de *lecitina* en plasma (Khanna et al., 2002). También se observó que en ratones el tratamiento con un extracto de *P. niruri* protege al hígado del daño inducido por tratamiento con *etanol* y aceite de girasol (APUFA), reduciendo además los niveles de colesterol, triglicéridos, y ácidos grasos libres, e incrementando los niveles de fosfolípidos en los animales (Latha et al., 2010). Otro estudio demostró que el extracto metanólico de las hojas posee actividad antihiperuricémica en ratas previamente tratadas con *oxonato de pota-*

sio y ácido úrico. El fraccionamiento bioguiado del extracto llevó al aislamiento de los lignanos *filantina*, *hipofilantina*, y *filtetralina* como los principios activos responsables de la actividad descripta. En el caso de la *filantina*, este compuesto mostró una actividad similar a la observada en las drogas *alopurinol*, *benzbromarona* y *Probenecid*, todas ellas utilizadas en el tratamiento de gota e hiperuricemia (Murugaiyah y Chan, 2009). Un estudio posterior demostró que el extracto actuaría mediante una acción uricosúrica y por inhibición de la enzima *xantina oxidasa*, mientras que el efecto de los lignanos estaría dado solamente por el primer mecanismo de acción (Murugaiyah y Chan, 2009).

Actividad antidiabética: Estudios realizados en conejos demostraron un efecto hipoglucemante del extracto acuoso de las hojas en diabetes experimental (Kumar *et al.*, 1989; Ramakrishnan *et al.*, 1982). En un estudio reciente en ratones diabéticos se observó que el extracto metanólico reduce los niveles de glucosa en sangre, suprime el incremento posprandial de glucosa luego de las comidas, reduce la glicación de la *hemoglobina*, y también incrementa los pesos corporales absolutos y relativos, así como el contenido de glicógeno hepático en los animales. *In vitro*, el extracto inhibió la actividad de las enzimas α -amilasa ($IC_{50} = 2.15$ mg/mL) y α -glucosidasa ($IC_{50} = 0.2$ mg/mL). Los resultados en su conjunto indican que *P. niruri* podría actuar mediante inhibición en la absorción de la glucosa y mediante un incremento en el almacenamiento de la misma (Okoli *et al.*, 2011). Al parecer varias especies del género *Phyllanthus* poseen dicha actividad, tal es el caso de los flavonoides de *P. fraternis* (Hukeri *et al.*, 1988) o los alcaloides de *P. sellowianus* (Hnatyszyn y Ferraro, 1999).

Otras acciones de interés: Los extractos hidroalcohólicos de *P. niruri* (30 mg/k vía i.p. y 25-200 mg/k vía oral) demostraron efectos antinociceptivos en ratones bajo inducción con *formaldehido* y *capsaicina* respectivamente, no siendo antagonizado el efecto por *naloxona* (Santos *et al.*, 1994; 1995). Además, se reportó actividad inhibitoria de la enzimas *aldosa reductasa* (Shimizu *et al.*, 1989). Es interesante destacar que en un ensayo clínico randomizado, a doble ciego y con grupo control placebo, efectuado en 200 pacientes con amigdalitis y faringitis, se observó un efecto benéfico en el tratamiento por vía oral con cápsulas compuestas de 360 mg de extracto de *Nigella sativa* y 50 mg extracto de *P. niruri*, a razón de tres veces por día durante un período de siete días de tratamiento (Dirjomuljono, 2008). Un cóctel de cuatro extractos metanólicos y acuosos de dife-

rentes especies del género *Phyllanthus* (*P.amarus*, *P. niruri*, *P. urinaria*, y *P. watsonii*) presentó efectos inhibitorios contra el virus 2 del Dengue (Lee *et al.*, 2013). Por último, el extracto alcohólico de las hojas (50-250 mg/kg) demostró reducir las aberraciones cromosómicas producto de la irradiación gamma en animales, lo cual estaría determinado por la alta capacidad antioxidante de los polifenoles de la planta (Thakur *et al.*, 2011).

Toxicología - Efectos adversos

De acuerdo con la Central de Medicamentos del Brasil (CEME), en las dosis usuales esta especie es bien tolerada, careciendo de efectos tóxicos agudos. En ensayos efectuados en humanos hipertensos y diabéticos con extractos de la planta entera, por vía oral y a lo largo de diez días de tratamiento, no se observaron reacciones adversas ni tóxicas (Sridhya y Periwal, 1995). Los estudios de toxicidad aguda para el extracto acuoso de las hojas no arrojó en ratas anomalías histopatológicas en los órganos de los animales, ni alteraciones en los parámetros sanguíneos. La DL50 de dicho extracto se calculó mayor a 5000 mg/kg, lo cual habla a las claras de la seguridad de dicho preparado para uso humano (Asare *et al.*, 2011). Los estudios de toxicidad subcrónica y genotoxicidad para el extracto etanólico de la planta entera en dosis de entre 30 y 300 mg/kg durante 90 días, determinó la seguridad del extracto para consumo humano, siendo la CC50 = 26.3 mg/mL (Asare *et al.*, 2012). Debido a la presencia de *alcaloides pirrolizídicos* (su tenor no sería muy alto), no se aconsejan tratamientos demasiado prolongados con esta especie. En altas dosis se constató la presencia de diarreas, hipotensión y diuresis marcada.

Contraindicaciones

Debido a la constatación de pasaje por la barrera hemato-encefálica y leche materna de algunos principios activos, no se aconseja el empleo de *P. niruri* durante el embarazo y la lactancia.

Status legal

La planta ha sido incorporada en la Farmacopea Brasileña (Fascículo 3) en el año 2001.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión o decocción: Se emplean 20-30 g/l, a razón de 2 tazas diarias.

Extracto fluido: Se recomiendan 1-4 ml/día.

Tintura: Al 20%: 5-20 ml/día.

Polvo: Para encapsular: 0,5-2 g/día.

Elixir: Vino o jarabe al 5%: 20-80 ml/día.

Referencias

- Aboy A, Souza T, Mello P, Cechinel filho V, et al. Comparação de soluções extrativas aquosas de *Phyllanthus niruri* e *P. tenellus*. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 may 2002.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Amin Z, Bilgen M, Alshawsh M, Ali H, et al. Protective Role of *Phyllanthus niruri* Extract against Thioacetamide-Induced Liver Cirrhosis in Rat Model. Evid Based Complement. Alternat Med. 2012; 241583.
- Asare G, Addo P, Bugyei K, Gyan B, et al. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri*. Interdiscip Toxicol. 2011; 4(4):206-10.
- Asare G, Bugyei K, Sittie A, Yahaya E, et al. Genotoxicity, cytotoxicity and toxicological evaluation of whole plant extracts of the medicinal plant *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae). Genet Mol Res. 2012; 11(1):100-11.
- Bagalkotkar G, Sagineedu S, Saad M, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. J Pharm Pharmacol. 2006; 58: 1559-70.
- Barros M, Lima R, Mercuri L, Matos J, et al. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. Urol Res. 2006; 34: 351-7.
- Barros M, Schor N, Boim M. Effects of an aqueous extract of *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. Urology Res. 2003; 30: 374-379.
- Bhattacharjee R, Sil P. The protein fraction of *Phyllanthus niruri* plays a protective role against acetaminophen induced hepatic disorder via its antioxidant properties. Phytother Res. 2006; 20: 595-601.
- Bhattacharjee R, Sil P. Protein isolate from the herb, *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae), plays hepatoprotective role against carbon tetrachloride induced liver damage via its antioxidant properties. Food Chem Toxicol. 2007; 45: 817-26
- Bhattacharjee R, Sil P. Protein Isolate from the Herb *Phyllanthus niruri* Modulates Carbon Tetrachloride-Induced Cytotoxicity in Hepatocytes. *Toxicol. Mech. Methods* 17: 41-7.
- Blumberg B (1990) Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma: Treatment of HBV carriers with *Phyllanthus amarus*. Vaccine. 2007; 8 (S-86-92) Suppl.
- Boim M, Heilberg I, Schor N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. Int Braz J Urol. 2010; 36: 657-64.
- Calixto J, Yunes R, Neto A, Valle R, Rae G. Antiespasmotic effects of an alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*: a comparative study with papaverine. Braz J Med Biol Res. 1984; 17: 313-321.
- Campos A, Schor N. *Phyllanthus niruri* inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: its role in urolithiasis. Nephron. 1999; 81: 393-397.
- Chauhan J, Sultan M, Srivastava S. Two new glycoflavones from the roots of *Phyllanthus niruri*. Planta Med. 1977; 32: 217-222.
- Chatterjee M, Sarkar K, Sil P. Herbal (*Phyllanthus niruri*) protein isolate protects liver from nimesulide induced oxidative stress. Pathophysiology. 2006; 13: 95-102.
- Chatterjee M, Sil P. Hepatoprotective effect of aqueous extract of *Phyllanthus niruri* on nimesulide-induced oxidative stress in vivo. Indian J Biochem Biophys. 2006; 43: 299-305.
- Collier W, Van de Piji L. The antibiotic action of plants, especially the higher plants, with results with Indonesian plants. Chron Nat. 1949; 105: 8.
- Cuellar A, Franco P. Preliminary phytochemical study of Cuban plants. Part 5. *Phyllanthus niruri*, Euphorbiaceae. Rev Cubana Farm 1980; 14: 63-68.
- Del Barrio G, Caballero O. Estudio de especies cubanas del Género *Phyllanthus* en Hepatitis B. Facultad de Biología. Univ. de la Habana, Cuba, 1996.
- Dias M, Cechinel-Filho V, et al. Análise do Mecanismo Envolvido na Resposta Contrátil ao *Phyllanthus urinaria* na bexiga isolada de cobaia. Brasil: FESBE, 1994.
- Dirjomuljono M, Kristyono I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D. Symptomatic treatment of acute tonsillo-pharyngitis patients with a combination of *Nigella sativa* and *Phyllanthus niruri* extract. Int J Clin Pharmacol. Ther. 2008; 46: 295-306.
- Faral-Tello P, Mirazo S, Dutra C, Pérez A, et al. Cytotoxic, virucidal, and antiviral activity of South american plant and algae extracts. Scientific World J. 2012; 174837.
- Freitas A, Schor N, Boim M. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. BJU Int 2002; 89: 829-834.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andres Bello (Colombia): CYTED, 1995.
- Gupta D, Ahmed B. Nirurin: new prenylated flavanone glycoside from *Phyllanthus niruri*. J Nat Prod. 1984; 47: 958-963.
- Hnatyszyn O, Ferraro G. Sarandí blanco (*Phyllanthus sellowianus*). Fitociencia. 1999; 2: 41- 45.

- Hukeri V, Kalyani G, Kakrani H. Hypoglycemic activity of flavonoids of *Phyllanthus fraternus* in rats. *Fitoterapia*. 1988; 59: 68-70.
- Hussain R, Dickey J et al. A novel class of non-peptidic endothelin antagonists isolated from medicinal herb *Phyllanthus niruri*. *J Nat Prod*. 1995; 58: 1515-1520.
- Ibrahim D, Hong LS, Kuppan N. Antimicrobial activity of crude methanolic extract from *Phyllanthus niruri*. *Nat Prod Commun*. 2013; 8(4):493-6.
- Iizuka T, Moriyama H, Nagai M. Vasorelaxant effects of methyl brevifolincarboxylate from the leaves of *Phyllanthus niruri*. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29: 177-9.
- Iizuka T, Nagai M, Taniguchi A, Moriyama H, Hoshi K. Inhibitory effects of methyl brevifolincarboxylate isolated from *Phyllanthus niruri* L. on platelet aggregation. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30: 382-4.
- Jain S, Sharma S. Hypoglycaemic drugs of Indian indigenous origin. *Planta Med*. 1967; 15: 439-442.
- Jayaram S, Thyagarajan S et al. Efficacy of *Phyllanthus amarus* treatment in acute viral hepatitis A, B, and non A non B open clinical trial. *Indian J Virol*. 1997; 13: 59-64.
- Joshi B, Gawad D, Pelletier S, Kartha G, Bhandary K. Isolation and structure (X-ray analysis) of ent-norsecurinine, an alkaloid from *P. niruri*. *J Nat Prod*. 1986; 49: 614-620.
- Khanna A, Rizvi F, Chandler R. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J Ethnopharmacol*. 2002; 82: 19-22.
- Kiuchi F, Hioki M, Nakamura N, Miyashita N, et al. Screening of crude drugs used in Sri Lanka for nematocidal activity on the larva of *Toxocaria canis*. *Shoyakugaku Zasshi*. 1989; 43: 288-293.
- Kumar N, Nair A et al. Hypoglycaemic effect of *Phyllanthus niruri* leaves in rabbits. *Kerala J Veterinary Sci*. 1989; 20: 77-80.
- Latha P, Chaitanya D, Rukkumani R. Protective effect of *Phyllanthus niruri* on alcohol and heated sunflower oil induced hyperlipidemia in Wistar rats. *Toxicol Mech Methods*. 2010; 20: 498-503.
- Lee S, Tang Y, Rathkrishnan A, Wang S, Ong K, Manikam R, Payne B, Jaganath I, Sekaran S. Effects of cocktail of four local Malaysian medicinal plants (*Phyllanthus* spp.) against dengue virus 2. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 13(1):192.
- Leelarasamee A et al. Failure of *Phyllanthus amarus* to eradicate hepatitis B surface antigen from symptomless carriers. *The Lancet* 1990; 335: 1600-1601.
- Magalhaes P. Agrotecnología para el cultivo de quebra-pedra o erva-pombinha. En: Martínez J, Bernal H, Cáceres A (Ed.): *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Colombia: CYTED. Convenio Andrés Bello, 2000.
- Manjrekar A, Jisha V, Bag P, Adhikary B, et al. Effect of *Phyllanthus niruri* Linn. treatment on liver, kidney and testes in CCl₄ induced hepatotoxic rats. *Indian J Exp Biol*. 2008; 46: 514-20.
- Murugaiyah V, Chan K. Antihyperuricemic lignans from the leaves of *Phyllanthus niruri*. *Planta Med*. 2006; 72: 1262-7.
- Murugaiyah V, Chan K. Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents. *J Ethnopharmacol*. 2009; 124: 233-9.
- Mehrotra R, Rawat S, Kulshreshtha D, Patnaik G, Dhawan B. In vitro studies on the effect of certain natural products against hepatitis B in virus. *Indian J Med Res*. 1990; 92: 133-13 8.
- Mellinger C, Carbonero E, Cipriani T, Gorin P, Iacomini M. Xylans from the medicinal herb *Phyllanthus niruri*. *J Nat Prod*. 2005; 68 (1):129-132.
- Milne A et al. Failure of New Zealand Hepatitis B carriers to respond to *Phyllanthus amarus*. *New Zealand Med J* Jun 22 1994 243.
- Micali S, Sighinolfi M, Celia A, De Stefani S, et al. Can *Phyllanthus niruri* affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J Urol*. 2006; 176: 1020-2.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Mulchandani N, Hassarajani S (1984) 4-Methoxy-nor-securinine, a new alkaloid from *Phyllanthus niruri*. *Planta Med*. 50: 104-105.
- Nishiura J, Campos A, Boim M, Heilberg I, Schor N. (2004) *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res*. 32: 362-366.
- Nworu C, Akah P, Okoye F, Proksch P, Esimone C. The effects of *Phyllanthus niruri* aqueous extract on the activation of murine lymphocytes and bone marrow-derived macrophages. *Immunol Invest*. 2010; 39: 245-67.
- Ogata T, Higuchi H, Mochida S, Matsumoto H, et al. HIV-1 reverse transcriptase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *AIDS Research in Human Retroviruses*. 1992; 8: 1937-1944.
- Okoli C, Obidike I, Ezike A, Akah P, Salawu O. Studies on the possible mechanisms of antidiabetic activity of extract of aerial parts of *Phyllanthus niruri*. *Pharm Biol*. 2011; 49: 248-55.
- Qi F, Wang Z, Cai P, Zhao L, Gao J, Kokudo N, Li A, Han J, Tang W. Traditional Chinese medicine and related active

- compounds: A review of their role on hepatitis B virus infection. *Drug Discov Ther.* 2013; 7(6):212-224.
- Quian Cutrone J, Huang S, Trimble J, Li H, et al. Niruriside, a new HIV REV/RRE binding inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *J Nat Prod.* 1996; 59: 196-169.
 - Rajeshkumar N, Joy K, Kuttan R, Ramsewak R, et al. Antitumour and anticarcinogenic activity of *Phyllanthus amarus* extract. *J Ethnopharmacol.* 2002; 81: 17-22.
 - Ramakrishnan P, Murugesan R, Palanichamy S, Murugesh N. Oral hypoglycemic effect of *Phyllanthus niruri* L. leaves. *Indian J Pharm Sci.* 1982; 44: 10-12.
 - Reichert R. Phytotherapeutic alternatives for chronic active hepatitis. *Quart Rev Nat Med Summer.* 1997; 103-108.
 - Reddy B, Murthy V, Vankateshwarlu V, Kokate C, Rambhau D. Antihepatotoxic activity of *Phyllanthus niruri*, *Tinospora cordifolia* and *Ricinus communis*. *Indian Drugs.* 1993; 30: 338-341.
 - Santos A, Filho V, Niero R, Viana A, et al. Analgesic effects of callus culture extracts from selected species of *Phyllanthus* in mice. *J Pharm Pharmacol.* 1994; 46: 755-759.
 - Santos A, Filho V, Yunes R, Calixto J. Analysis of the mechanisms underlying the antinociceptive effect of the extracts of plants from the genus *Phyllanthus*. *Gen Pharmacol.* 1995; 26: 1499-1506.
 - Sarkar M, Sil P. Hepatocytes are protected by herb *Phyllanthus niruri* protein isolate against thioacetamide toxicity. *Pathophysiology.* 2007; 14: 113-20.
 - Sarkar M, Sil P. Prevention of tertiary butyl hydroperoxide induced oxidative impairment and cell death by a novel antioxidant protein molecule isolated from the herb, *Phyllanthus niruri*. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 1711-9.
 - Sharma P, Parmar J, Verma P, Sharma P, Goyal P. Anti-tumor activity of *Phyllanthus niruri* (a medicinal plant) on chemical-induced skin carcinogenesis in mice. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10: 1089-94.
 - Sharma P, Parmar J, Verma P, Goyal P. Modulatory influence of *Phyllanthus niruri* on oxidative stress, antioxidant defense and chemically induced skin tumors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2011; 30: 43-53.
 - Shimizu M, Horie S, Terashima S, Ueno H, et al. Studies on aldose reductase inhibitors from natural products. II. Active components of a Paraguayan crude drug "para-parai-mi" *Phyllanthus niruri*. *Chem Pharm Bull.* 1989; 37: 2531-2532.
 - Srinivasulu C. Phyllanthin and hypophyllanthin lack anticancer activity. *Indian J Pharm Sc.* 1992; 54: 253-254.
 - Srividya N, Periwal S. Diuretic, hypotensive and hypoglycaemic effect of *Phyllanthus amarus*. *Indian J Exp Biol.* 1995; 33: 861-864.
 - Syamasundar K, Singh B, Thakur R, Husain A, Hikino H. Antihepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs. *J Ethnopharmacol.* 1985; 14: 41-44.
 - Thakur I, Devi P, Bigoniya P. Protection against radiation clastogeneity in mouse bone marrow by *Phyllanthus niruri*. *Indian J Exp Biol* 2011; 49(9): 704-10.
 - Thippeswamy A, Shirodkar A, Koti B, Sadiq A, et al. Protective role of *Phyllanthus niruri* extract in doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43: 31-5.
 - Tona L, Ngimbi N, Tsakala M, Mesia K, et al. Antimalarial activity of 20 crude extracts from nine African medicinal plants used in Kinshasha, Congo. *J Ethnopharmacol.* 1999; 68: 193-203.
 - Tona L, Mesia K, Ngimbi N, Chrimwami B, et al. In-vivo antimalarial activity of *Cassia occidentalis*, *Morinda morindoides* and *Phyllanthus niruri*. *An Trop Med Parasitology* 2001; 95: 47-57.
 - Thyagarajan S, Thiruneelakantan K, Subramanian S, Sundaravelu T. In vitro inactivation of HbsAg by *Eclipta alba* and *Phyllanthus niruri*. *Indian J Med Res.* 1982; 76: Suppl. 124-130.
 - Ueno H, Horie S, Nishi Y, Shogawa H, et al. Chemical and pharmaceutical studies on medicinal plants in Paraguay. Geranii, an angiotensin-converting enzyme inhibitor from "para-parai-mi" *Phyllanthus niruri*. *J Nat Prod.* 1988; 51: 357-359.
 - Umarani D, Devaki T, Govindaraju P, Shanmugasunda Ram K. Ethanol induced metabolic alterations and the effect of *Phyllanthus niruri* in their reversal. *Ancient Sci Life.* 1985; 4: 174-180.
 - Venkatesalu V, Gopalan N, Pillai C, Singh V, et al. In vitro anti-plasmodial activity of some traditionally used medicinal plants against *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Res Jan 31 2012 [Epub ahead of print].*
 - Venkateswaran P, Millman I, Blumberg B. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: in vitro and in vivo studies. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1987a; 84: 274-278.
 - Venkateswaran P, Millman Y, Blumberg B. Composition, pharmaceutical preparation and method for treating viral hepatitis. Patent-US-4,673,575. 1987b.
 - Wang M, Cheng H, Li Y, Meng L, Mai K. Efficacy of *Phyllanthus* spp. in treating patients with chronic hepatitis B. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 1994; 19: 750-764.
 - Wang M, Cheng H, Li Y, Meng L, et al. Herbs of the genus *Phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites. *J Laborat Clin Med* 1995; 126: 350-352.
 - Wei W, Li X, Wang K, Zheng Z, Zhou M. Lignans with Anti-Hepatitis B Virus Activities from *Phyllanthus niruri* L. *Phytother Res.* 2012; 26(7):964-8.

Salvia morada

Nombre Científico: *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.

Sinonimia: *Lippia geminata* H.B.K.; *L. alba* Gardn.; *L. asperifolia* A. Rich.; *L. balsamea* Mart.; *L. capensis* (Thunb.) Spreng; *L. crenata* Sessé et Moc.; *L. globiflora* Kuntze; *L. panamensis* Turcz.; *L. trifolia* Sessé et Moc.; *L. virgata* Sessé et Moc.; *Lantana alba* Mill.; *L. citrata* Cham. et Schlecht.

Familia: Verbenaceae.

Nombres populares:

Español: *salvia morada*, *salvia de jardín*, *salvia de monte*, *yerba buena* (Argentina), *herba buena*, *salvia betónica*, *herba del negro*, *mirto*, *té del país*, *oroquez morada* (México), *pronto alivio*, *orégano de cerro* (Colombia), *quita dolor*, *menta americana*, *anís de España*, *poleo*, *yerba buena americana* (Cuba), *pampa orégano*, *orégano de burro* (Perú), *juanilama* (Costa Rica), *guanilama* (Honduras), *mastranto*, *orozul* (Panamá), *Juanislama*, *rondana* (Nicaragua), *salvia sija*, *juanilama*, *mastranto* (Guatemala), *yerba buena* (Uruguay), *cidró*, *poleo*, *Santa María* (Venezuela).

Portugués: *falsa melissa*, *lípia*, *erva-cidreira*, *cidreira*, *carmelitana*, *salvia-limão*, *alecrim-do-campo*, *pronto-alívio*.

Inglés: *lemon verbena*.



Resumen

La *salvia morada* (*Lippia alba* – Verbenaceae) es una especie extensamente distribuida en el continente americano (desde México hasta Argentina) siendo muy amplios y variados sus usos medicinales en la región. La composición de su aceite esencial varía en cada país, lo cual hace difícil uniformar las actividades medicinales del mismo. La investigación científica llevada a cabo con esta especie destaca las propiedades digestivas, antimicrobianas, analgésicas, sedantes y antioxidantes de sus partes aéreas.

Summary

Lemon verbena (*Lippia alba* – Verbenaceae) is a widely distributed and used medicinal herb throughout the American Continent (Mexico to Argentina). Perhaps one of the most important features of this species is the variability in the chemical composition of the essential oil, which can vary dramatically from one geographical region to another. Pharmacological studies have also shown digestive, antimicrobial, analgesic, sedative and antioxidant activity in the aerial parts.

Descripción botánica

Planta arbustiva aromática perenne, caracterizada por presentar una altura de hasta 2 metros; tallo erecto; hojas decusado-opuestas o ternadas, con bordes aserrados, de 2-7 cm de longitud cubiertas de una fina pilosidad; inflorescencias axilares, solitarias la mayoría de las veces; flores tubulares, a veces fragantes, de 4-5 mm de largo, corola de color entre azul y rosado (raramente blanquecina o amarillenta) (Alonso, 2004).

ta, Tucumán, Mesopotamia, Río de la Plata). Crece en laderas, bordeando caminos o ríos, escapando de cultivos, alcanzando alturas de hasta los 1.800 metros s.n.m. Prefiere suelos arenoso-arcillosos con alta humedad, aunque no encharcados (Bandoni, 2003).

Agrotecnología de cultivo

Esta especie es generalmente aprovechada a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres. Requiere suelos fértiles, con buena provisión de materia orgánica. Se la puede reproducir a partir de semillas y esquejes, aunque esta última forma es más práctica y conveniente. Las estacas se pueden hacer enraizar en vivero o llevarlas al campo. En el primer caso serán

Distribución geográfica - Ecología

Es una especie oriunda de América, que se extiende desde México hasta Brasil, Uruguay y Argentina (Sal-

plantadas a unos 10 cm. de distancia en todo sentido, en tierra fértil, suelta y abonada. Tal trabajo puede realizarse en otoño, protegiendo a las estacas del frío invernal con coberturas de paja u otro material, que se irán eliminando a medida que progrese el arraigue. El transplante de estacas enraizadas puede hacerse al comienzo de primavera. Previamente el terreno habrá sido preparado con las aradas y rastreadas correspondientes a sus características físico-químicas, complementadas con la adición de abonos en caso necesario. La plantación definitiva se puede disponer en líneas separadas entre sí por una distancia de 1,00 a 1,50 m. y entre plantas de la línea de 0,50 a 0,80 metros, pero esto es estimativo pues no hay, hasta el momento, ensayos suficientes (Herbotecnia, 2005).

Respecto a los cuidados culturales se harán carpidas periódicas y deshierbes para mantener el suelo libre de malezas. En caso necesario se suministraran riegos. La cosecha de las hojas se realiza cuando las mismas han llegado a su máximo desarrollo, un poco antes de la floración. Se procede entonces a cortar las ramas que se dejarán secar a la sombra, al abrigo del polvo y la humedad, hasta el momento en que se despojarán de sus hojas. La época de recolección es durante la primavera y el verano (Herbotecnia, 2005). Se ha estudiado el enraizamiento de gajos de tallos, según lugar de obtención en la planta, diámetro y longitud del tallo. Solamente el diámetro lo afecta significativamente (Ming, 1996). El rendimiento en esencia parece ser mayor en verano. Existen cultivos comerciales en varias países tropicales y subtropicales.

Parte utilizada

La droga está constituida por las hojas.

Adulterantes

Debido a similitudes morfoanatómicas, pueden existir confusiones con *Lippia asperifolia* Rich y *Lippia grisebachiana* Moldenke, las cuales también reciben el nombre de *salvia morada* en Argentina (Bassols y Gurni, 1997).

Usos etnomedicinales

La infusión de las hojas se recomienda por lo general como antiespasmódico, digestivo y sedante (Amat y Yajía, 1998). Además se emplea como antisíntico, contra resfriados (Panamá), como sudorífico, expectorante y emenagogo. Por vía externa se aplica la tintura en forma de fricciones pectorales para tratar resfriados (Costa Rica). En Colombia se indica la infusión de las hojas como antidiabético, analgésico, antijaquecoso, sudorífico y emenagogo (Duque Villegas, 2003); como expectorante, abortivo, para detener la lactancia y antihemorroidal (Argentina); como antiasmático, antirreumático, hipnosedante,

dermatitis y eczemas, odontalgias y flujos vaginales (Guatemala) (Cáceres, 1996).

En varios países de Centroamérica se emplean las ramas frescas por su carácter astringente y antiséptico para acelerar la recuperación post-parto. En Martinica y Trinidad emplean la decocción de la hoja como antitérmica. Los indios Ticuna del Perú utilizan las hojas trituradas puestas en agua, aplicándolas en forma de lavados, en presencia de neuralgias. En casos de diarrea mezclan sus hojas con hojas de *menta* ingiriendo la infusión por vía interna 2-3 veces al día. Los indígenas de Chiapas (Méjico) emplean la infusión de las hojas para tratar enfermedades renales (Alonso, 2004).

Hennebelle *et al.* (2008a) publicaron un relevamiento de las aplicaciones etnofarmacológicas de esta especie.

Otros usos

Cultivada en jardines debido a su fuerte aroma alimonado o mentolado.

Historia

Lippia alba es una de las plantas más utilizadas en todo América, ya sea en centros urbanos o rurales. Hieronymus en 1882 señalaba sus propiedades estomacales y sedantes. En 1909 Pío Correa hacía mención a sus cualidades antiespasmódicas y emenagogas.

Composición química

Partes aéreas: El elemento predominante es el aceite esencial (0,5-1,5%), el cual presenta varios quimiotipos. En Centroamérica los componentes principales del aceite esencial son: *geranal* (34%), *neral* (23%), *β-cariofileno* (6%), *metilheptenona* (5,8%), *citronelal* (5,2%), *geraniol* (4,1%), *borneol* (2,6%), óxido de *cariofileno* (2,5%), *allo-aromadendreno* (2,4%), *cis-α-bisaboleno* (2,1%), *germacreno D* (2%), *nerol* (1,6%), *linalool* (1,1%), *citronelal* (0,7%), *limoneno* (0,4%), *isobutirato de geranilo* (0,4%), *cubenol* (0,3%), *trans-o-cimeno* (0,2%), *butirato de geranilo* (0,2%), *eugenol* (0,2%), *1-octen-3-ol* (0,2%), *copaeno* (0,1%). (Cáceres, 1996; Vale *et al.*, 1999).

De acuerdo con Bandoni (2003), y tomando en cuenta estudios previos realizados por Fester (1958) y estudios modernos (Blanco *et al.*, 2013), en Argentina se han definido 5 variedades:

1. tipo santafecina: con *d-a-pineno*, *I-dihidrocarvona*, *I-alcanfor*, *citral* y *linalol*.
2. tipo entrerriana I: con *d-limoneno*, *lipiona*.
3. tipo entrerriana II: con *d-piperitona*.
4. tipo norte santafecino: con *citral*.
5. tipo tucumano: *(-)piperitona* y *limoneno* + *1,8-cineol*.

En el centro y norte de Brasil predominan β -cariofileno (24,3%), geranal (12,9%), nerol (9,6%), 2-un-decanona (9%), mirceno (2,5%), α -humuleno (2,2%) (Craveiro *et al.*, 1981). En el estado de Paraná (Brasil) los componentes mayoritarios son γ -terpineno (47,71%), cimeno (8,65%), β -cariofileno (7,23%), mirceno (1,32%), geraniol (0,69%), nerol (0,39%) (Gomes *et al.*, 1993). En Colombia predominan citral (33% geranal y 25% nerol), geraniol (7%) y trans- β -cariofileno (7%) (López *et al.*, 2011). Finalmente en Uruguay predomina el alcanfor (18,2%), 1,8 cineol (16,5%), β -cubebeno (6,9%), β -cariofileno (5,4%), etc. (Dellacassa *et al.*, 1990). También se identificaron algunos componentes como trazas de alcaloides (hojas), iridoides (hojas y tallos), y flavonoides (tallos, hojas).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Las principales virtudes de esta especie radican en la actividad antiespasmódica y antimicrobiana de los componentes de su aceite esencial. No obstante, estas actividades pueden variar debido a los distintos quimiotipos hallados en cada país o región. Para una mejor comprensión se describirán las actividades biológicas realizadas de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad digestiva: Estudios en humanos revelaron el efecto antiespasmódico de la decocción de la hoja fresca en dosis de 120-240 ml/día, proveniente de una preparación en base a 12-20 g/l (Carballo, 1994). A su vez, el aceite esencial (quimiotipo citral) demostró efectos antiespasmódicos al inhibir contracciones de tipo muscarínicas en intestino aislado de ratas. Junto a ello, demostró parcialmente estimular la producción de óxido nítrico e interferir con el influjo del ión Ca(2+), mostrando una CI50 alrededor de 28 veces más alta que la demostrada por verapamilo (Blanco *et al.*, 2013). Por otro lado, la administración por vía oral de 12,5 g/k de hojas secas durante 5 días consecutivos no produciría irritación en la mucosa gástrica de ratas. Adicionalmente su suministro a ratas disminuyó la incidencia de úlceras gástricas por administración de indometacina (50 mg/k, vía oral) tanto en períodos cortos (24 horas) como en plazos más prolongados (5 días) (Pascual *et al.*, 2001).

Actividad antimicrobiana: Diferentes estudios mostraron un amplio espectro de actividad antimicrobiana y antimicótica *in vitro* para el aceite esencial, posiblemente gracias a la presencia de monoterpenos oxigenados (Oliveira, 2006; Ara *et al.*, 2009). La maceración hidroalcohólica de las hojas demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Salmonella typhi*, la mayoría de ellos agentes involucrados en procesos infecciosos del árbol respiratorio (Álvarez, 1988; Cáceres y Samayo, 1989). En cambio, la actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* fue considerada nula (Holetz *et al.*, 2002). El aceite esencial demostró *in vitro* actividad sinérgica inhibitoria con eritromicina frente a *Staphylococcus aureus* (Veras *et al.*, 2011), en tanto el extracto metanólico fue efectivo frente a *Neurospora crassa* (López *et al.*, 1981).

A nivel viral, se registró actividad inhibitoria de extractos de *L. alba* frente al virus bovino tipo 1 productor de diarrea (BVDV-1) y frente al virus de la influenza tipo A (Ruffa *et al.*, 2004).

También se detectó actividad antiviral *in vitro* frente al virus del dengue (Ocacionez *et al.*, 2010). El citral obtenido del aceite esencial, demostró inhibir *in vitro* la replicación del virus de la fiebre amarilla (Gómez *et al.*, 2013).

A nivel micótico, el aceite esencial demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a los hongos *Trichophyton mentagrophytes*, *Absidia ramosa*, *Microsporum gypseum* y *Candida albicans* (Duarte *et al.*, 2005; Fun *et al.*, 1990; Kishore *et al.*, 1981). El aceite esencial rico en linalool demostró propiedades inhibitorias frente a dermatofitos humanos, mostrando una CIMs de 39, 156 y 312 $\mu\text{g}/\text{ml}$ frente a *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* y *Microsporum gypseum*, respectivamente (Costa *et al.*, 2013). El extracto metanólico resultó útil frente a *Escherichia coli* (Fabri *et al.*, 2011). Por otra parte, los extractos elaborados con las hojas presentaron actividad insecticida (sobre agentes contaminantes de granos almacenados) y antimicótica frente a fitopatógenos tales como *Dreschlea oryzae* y *Fusarium moniliforme* (Grainge y Ahmed, 1988).

Actividad en SNC: Algunos componentes del aceite esencial ejercen un efecto anticonvulsivante significativo en ratas pre-tratadas con pentilenetetrazol, lo cual se constató a través de un mayor período de latencia entre cada convulsión y un mayor tiempo de sobrevida en los animales que recibieron el aceite esencial respecto a un grupo control (De Barros *et al.*, 2000). Esta actividad podría estar relacionada con la presencia de un complejo de substancias no-volátiles (fenilpropanoides, flavonoides, y/o inositolos) y de terpenoides volátiles (*beta*-mirceno, citral, limoneno y carvona), cuya acción anticonvulsivante ya ha sido descripta en el pasado (Neto *et al.*, 2009).

En un estudio se observó que la infusión acuosa de las hojas no posee actividad sedante o hipnótica en ratones (Aguilar, 1988). En cambio, Klueger *et al.* (1997) ob-

servaron que los extractos poseen actividad depresora del SNC en ratones, aunque no observaron una acción ansiolítica. Asimismo, indican que esta actividad depresora podría deberse, al menos en parte, a la hipotermia observada en algunos de los tratamientos aplicados. Los autores tampoco descartan un efecto hipotensor. En otro estudio similar se demostró que la fracción no volátil de las hojas (rica en flavonoides), obtenida por extracción con etanol al 80% (v/v), presenta efecto sedativo y miorrelajante (Zetola *et al.*, 2002).

Los componentes del aceite esencial pertenecientes a quimiotipos ricos en *citral*, *β-mirceno* y *limoneno* demostraron efectos sedantes y miorrelajantes, luego de su administración i.p. en ratones, en dosis de 100-200 mg/k. A excepción del caso del *citral*, sólo en muy altas dosis se verificó una inducción del sueño barbitúrico (do Vale *et al.*, 2002). Aceites esenciales con quimiotipos ricos en *carvona* demostraron efectos ansiolíticos en ratones (Hatano *et al.*, 2012). Por otro lado, se observó que la *luteolina-7-diglucuronida* posee afinidad por los receptores benzodiacepínicos ($IC_{50} = 101$ microM) y los receptores GABA(A) ($IC_{50} = 40$ microM) (Hennebelle *et al.*, 2008b). En relación a ello, se pudo comprobar que el efecto anestésico que produce el aceite esencial de *L. alba* en peces, envuelve al sistema GABA, siendo potenciada la actividad por el diazepam (Heldwein *et al.*, 2012).

Acción analgésica: El extracto hidroalcohólico de las hojas frescas, administrado a ratones por vía intrágastrica en dosis de 1 g/k. por vía oral, demostró actividad analgésica (pruebas de contorsión y golpe de cola). En dicha actividad jugaría un papel importante el aceite esencial (Costa *et al.*, 1989). En dosis de 750 y 1000 mg/k el extracto acuoso de la hoja también demostró efectos analgésicos a nivel central y periférico en ratones y ratas (Sánchez *et al.*, 1994). Vale *et al.* (1997) observaron efectos antinociceptivos y antiedematogénicos en los extractos hidroalcohólicos de las hojas de tres quimiotipos diferentes de *L. alba*. Los resultados se observaron en el test de contorsiones, *formalina*, y plato caliente en ratones, mientras que la actividad antiinflamatoria se observó en el test de edema plantar inducido por *carragenina* y *dextrano* en ratas. Finalmente en un ensayo clínico no controlado, de fase II, efectuado en pacientes con migraña, se pudo constatar que el suministro de un extracto hidroalcohólico de partes aéreas de *Lippia alba* (quimiotipos ricos en *geranal* y *carvenona*) logró en más del 80% de los pacientes, reducir en un 50% el dolor y la frecuencia de las migrañas (Conde *et al.*, 2011). En otro ensayo clínico de fase 2, efectuado en 21 mujeres con migraña, se obtuvo en el 70% de los pacientes al menos un 50% de alivio en el dolor y frecuencia de ataques (Carmona *et al.*, 2013).

Oncología experimental: El extracto clorofórmico de la raíz demostró efectos citotóxicos frente a cultivos de carcinoma mucoepidermoide de pulmón humano NCI-H292, con una $IC_{50} = 4.64$ µg/ml. En tanto, el extracto etanólico de la hoja también mostró citotoxicidad sobre células de carcinoma epidermoide de laringe humano HEp-2, siendo la $IC_{50} = 8.17$ µg/ml (Caldas Dias Costa *et al.*, 2004). El extracto etanólico de hojas resultó inactivo en cultivos de células CA-9KB en dosis de 20 mg/ml.

Sistema cardiovascular: El extracto etanólico de las hojas produjo hipotensión arterial en perros en dosis de 50 mg/k (Bhakuni *et al.*, 1971). Por el contrario, su administración en dosis de 20 mg/k vía intavenosa, no produjo efectos antihipertensivos en ratas (Guerrero *et al.*, 2002). El extracto acuoso produjo una disminución del ritmo cardíaco en ratas, sin alterar la fuerza contráctil miocárdica. Dicha actividad estaría relacionada con la estimulación de receptores muscarínicos (Gazola *et al.*, 2004). El aceite esencial demostró sobre arteria mesentérica aislada, efectos relajantes sobre endotelio vascular mediados por bloqueo sobre el influjo de calcio al canal (Maynard *et al.*, 2011).

Actividad antioxidante: Se observó un efecto antioxidante *in vitro* del extracto, con una reducción de la lipoperoxidación ($IC_{50} < 30$ mg/ml) sumado a un incremento en la actividad atrapadora de radicales libres del tipo 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo ($IC_{50} < 32$ mg/ml) (Ramos *et al.*, 2003). De igual modo, el aceite esencial demostró actividad antioxidante *in vitro*, la cual fue comparable a la ejercida por vitamina E en iguales condiciones (Stashenko *et al.*, 2004).

Otras acciones de interés: Los componentes del aceite esencial pertenecientes a quimiotipos ricos en *citral*, *β-mirceno* y *limoneno*, y suministrados a ratas en dosis de 100-200 mg/k vía intraperitoneal, disminuyen la temperatura rectal de rata (Vale *et al.*, 1999). A través de una técnica de fraccionamiento bioguiado, se identificó al *linalol* como uno de los terpenoides presentes en el aceite esencial que produce efectos insecticidas sobre *Tribolium castaneum* y *Ceratitis capitata* (Clemente *et al.*, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

La administración de la infusión de hojas a humanos en dosis hasta 720 ml/día no produjo síntomas de intolerancia digestiva ni efectos tóxicos (Carballo, 1994). La DL_{50} del extracto etanólico de partes aéreas, administrado a ratones por vía intraperitoneal, fue de 1 g/k (López *et al.*, 1981). Estudios de toxicidad aguda en ratones, indicaron que la infusión de hojas y flores

no produce muertes hasta dosis de 67 g/k (Fun *et al.*, 1990). Estudios de genotoxicidad con el aceite esencial con quimiotipos ricos en *carvona* y *citral* arrojaron resultados negativos (López *et al.*, 2011).

Contraindicaciones

Ante la falta de datos confiables de inocuidad, no se recomienda su empleo durante el embarazo y la lactancia.

Interacciones medicamentosas

Se menciona la posible hepatotoxicidad entre infusiones de *Lippia alba* y acetaminofen (paracetamol) en conejos. Se postula que los metabolitos de esta planta emplean el sistema enzimático de la citocromo P-450, para su biotransformación, de manera similar al descripto para el *paracetamol*, lo cual significaría una disminución en las reservas de *glutatión*, facilitando así los efectos tóxicos de esa droga a nivel hepático (Aular de González *et al.*, 2000). De

acuerdo con la actividad ansiolítica demostrada por *Lippia alba*, podría haber sinergia de actividad en casos de tomas concomitantes con drogas benzodiacepínicas. Veras *et al* (2011) demostró efectos sinérgicos entre el aceite esencial de *L. alba* y *eritromicina* frente a *Staphylococcus aureus*.

Status legal

L. alba se encuentra reconocida como especie medicinal apta para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Cuba y Costa Rica (García González, 2000).

Formas galénicas

Infusión: Se emplean las hojas a razón de 3-6 g/taza. Administrar 2 tazas diarias.

Tintura: 200 g de hierba seca en 1 litro de alcohol de 70°. Dejar reposar 7 días agitando diariamente. Tomar 25-30 gotas después de las comidas en un vaso de agua.

Referencias

- Aguilar A. Contribución al estudio farmacológico de *Lippia alba* como hipnótico y tranquilizante. Tesis. Guatemala. Facultad de CCQQ y Farmacia. USAC, 1988.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Álvarez A. Inhibición de *Streptococcus pyogens* y *Staphylococcus aureus* por extractos vegetales usados en el tratamiento de afecciones respiratorias. Tesis. Facultad de CCQQ y Farmacia, 1988.
- Amat A, Yajía M. Plantas vasculares utilizadas en la Fitoterapia popular en la Provincia de Misiones (Argentina). Univ. Nacional de Misiones. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-98. Ediciones Científicas Americanas, 1998.
- Ara N, Nur M, Amran M, Wahid M, Ahmed M. In vitro antimicrobial and cytotoxic activities of leaves and flowers extracts from *Lippia alba*. Pak J Biol Sci. 2009; 12: 87-90.
- Aular de González Y, Sutil de Naranjo R. Posible hepatotoxicidad inducida por la asociación del cocimiento de *Lippia alba* y acetominofen en conejos. Protección con N-acetil-cisteína. Departamento de farmacología y Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas. Univ. de Carabobo, Venezuela. Conaplamed Informa. 2000.
- Bandoni A (Ed.). Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. 2 ed. Buenos Aires: CYTED. Subprograma IV, 2003.
- Bassols G, Gurni A. Estudio anatómico de especies del género *Lippia* conocidas como “salvia morada”. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-437.
- Bhakuni D, Dhar M, Dhar M, Dhawan B, Gupta B. Screening of Indian plants for biological activity. Part III. Indian J Exp Biol. 1971; 9: 91.
- Cáceres A, Girón L, Alvarado S, Torres M. Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. J Ethnopharmacol. 1987; 20: 223-237.
- Cáceres A, Samayoa B. Tamizaje de la actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de afecciones gastrointestinales. Cuadernos de Investigación. N° 6-89. Guatemala. DIGI/USAC, 1989.
- Cáceres A. Plantas medicinales de Guatemala. Guatemala City (Guatemala): USAM, 1996.
- Caldas Dias Costa, dos Santos Aguiar J, Carneiro do Nascimento. Atividade Citotóxica de Extratos Brutos de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae). Acta Farm Bonaerense 2004; 23: 349-352.
- Caldas Dias Costa M, Aguiar J, do Nascimento S. Atividade Citotóxica de Extratos Brutos de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae). Acta Farm Bonaerense 2004; 23: 349-352.
- Carballo A. Plantas medicinales del Escambray cubano. Apuntes científicos. TRAMIL VII. Isla de San Andrés (Colombia): Enda-Caribe/UAG/U Antioquia, 1994.

- Carmona F, Angelucci M, Sales D, Chiaratti T, Honorato F, Bianchi R, Pereira A. *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown hydroethanolic extract of the leaves is effective in the treatment of migraine in women. *Phytomedicine*. 2013; 20(10):947-50.
- Clemente S, Broussalis A, Ferraro G, Mareggiani G. Linalol: compuesto de origen vegetal con actividad insecticida. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-87.
- Conde R, Corrêa V, Carmona F, Contini S, Pereira A. Chemical composition and therapeutic effects of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. *Phytomedicine*. 2011; 18(14): 1197-201.
- Costa D, Vermelho A, Almeida C, Dias E, Cedrola S, Arrigoni Blank M, Blank A, Alviano C, Alviano D. Inhibitory effect of linalool-rich essential oil from *Lippia alba* on the peptidase and keratinase activities of dermatophytes. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013 Jan 17. [Epub ahead of print].
- Costa M, Di Stasi L, Kirizawa M, Mendacolli S, et al. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of São Paulo. Part II. *J Ethnopharmacol*. 1989; 27: 25-33.
- Craveiro A, Alencar J, Matos F, Andrade C, Machado M. Essential oils from Brazilian Verbenaceae, Genus *Lippia*. *J Nat Prod*. 1981; 44: 598-601.
- De Barros Viana G, Do Vale T, Silva C, Abreu Matos F. Anticonvulsant activity of essential oils and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Biol Pharm Bull*. 2000; 23: 1314-1317.
- Dellacassa E, Soler E, Menéndez P, Moyna P. Essential oil from *Lippia alba* and *Aloysia chamaedrifolia* (Verbenaceae) from Uruguay. *Flav Frag J*. 1990; 5: 107-108.
- Do Vale T, Furtado E, Santos J Jr, Viana G. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Phytomedicine*. 2002; 9: 709-714.
- Duarte M, Figueira G, Sartoratto A, Rehder V, Delarmelina C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 2005; 97: 305-311.
- Duque Villegas A. Prontoalivio (*Lippia alba*). En: Caracterización del mercado colombiano de plantas medicinales y aromáticas. Bogotá (Colombia): Inst. Alexander Humboldt, 2003.
- Fabri R, Nogueira M, Moreira J dos R, Bouzada M, Scio E. Identification of antioxidant and antimicrobial compounds of *Lippia* species by bioautography. *J Med Food* 2011; 14(7-8):840-6.
- Fester G. Estudio de esencias volátiles del litoral y de la zona andina. *Bol Ac Ciencias*. 1958; 40: 189-208.
- Fun C, Svendsen A. The essential oil of *Lippia alba*. *J Essent Oil Res*. 1990; 2: 265-267.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED. Cáceres A. (Ed.), 2000.
- Gazola R, Machado D, Ruggiero C, Singi G, Macedo Alexandre M. *Lippia alba*, *Melissa officinalis* and *Cymbopogon citratus*: effects of the aqueous extracts on the isolated hearts of rats. *Pharmacol Res*. 2004; 50: 477-480.
- Gomes E, Ming L, Moreira E, Miguel O. Constituintes de óleo essencial de *Lippia alba*. *Rev Brasileira de Farmácia*. 1993; 74: 29-32.
- Gómez L, Stashenko E, Ocacionez R. Comparative study on in vitro activities of citral, limonene and essential oils from *Lippia citriodora* and *L. alba* on yellow fever virus. *Nat Prod Commun*. 2013; 8(2):249-52.
- Grainge M, Ahmed S. *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. New York: John Wiley & Sons, 1988.
- Guerrero M, Puebla P, Carron R, Martin M, et al. Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 2002; 80: 37-42.
- Hatano V, Torricelli A, Giassi A, Coslope L, Viana M. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(3):238-43.
- Heldwein C, Silva L, Reckziegel P, Barros F, et al. Participation of the GABAergic system in the anesthetic effect of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown essential oil. *Braz J Med Biol Res*. 2012; 45(5): 436-43.
- Hennebelle T, Sahpaz S, Joseph H, Bailleul F. Ethnopharmacology of *Lippia alba*. *J Ethnopharmacol*. 2008a; 116: 211-22.
- Hennebelle T, Sahpaz S, Gressier B, Joseph H, Bailleul F. Antioxidant and neurosedative properties of polyphenols and iridoids from *Lippia alba*. *Phytother Res*. 2008b; 22: 256-8.
- Herbotecnia. Cultivo de *Lippia alba* (Verbenaceae). 2005. www.herbotecnia.com.ar
- Hieronymus J (1882). *Plantae Diaphoricae Flora Argentinae*. Córdoba, Argentina.
- Holetz F, Pessini G, Sánchez N, Cortez D, et al. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002; 97: 1027-1031.
- Kishore N et al. Fungitoxicity activity of some volatile natural products against pathogenic fungi. *Indian Perfum*. 1981; 25: 1-3.
- Klueger P, Daros M, Silva R, Farias M, de Lima T. Neuropharmacological evaluation of crude and semipurified

- extracts from *Lippia alba* Will. NE Br. (Verbenaceae). International Joint Symposium. Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from the Americas. Ciudad de Panamá. 23-26 feb 1997. Abstract B23.
- López A, Rojas N, Jiménez C. Potential antineoplastic activity of Cuban plants. IV. Rev Cubana Farm 1981; 15: 71-77.
 - López M, Stashenko E, Fuentes J. Chemical composition and antigenotoxic properties of *Lippia alba* essential oils. Genet Mol Biol 2011; 34(3): 479-88.
 - Maynard L, Santos K, Cunha P, Barreto A, et al. Chemical composition and vasorelaxant effect induced by the essential oil of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. (Verbenaceae) in rat mesenteric artery. Indian J Pharmacol 2011; 43(6):694-8.
 - Ming L. Rooting of cuttings of *Lippia alba* (Mill.) NEBR. Verbenaceae. Acta Horticulturae. 1996; 42: 643-949.
 - Neto A, Netto J, Pereira P, Pereira A, et al. The role of polar phytocomplexes on anticonvulsant effects of leaf extracts of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown chemotypes. Pharm Pharmacol. 2009; 61: 933-9.
 - Ocazionez R, Meneses R, Torres F, Stashenko E. Virucidal activity of Colombian *Lippia* essential oils on dengue virus replication in vitro. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010; 105: 304-9.
 - Oliveira D, Leitão G, Santos S, Bizzo H, et al. Ethnopharmacological study of two *Lippia* species from Oriximiná, Brazil. J Ethnopharmacol. 2006; 108: 103-8.
 - Pascual M, Slowing K, Carretero M, Villar A. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown (Verbenaceae). Farmaco. 2001; 56: 501-504.
 - Ramos A, Visozo A, Piloto J, García A, et al. Screening of antimutagenicity via antioxidant in Cuban medicinal plants. J Ethnopharmacol. 2003; 87: 241-246.
 - Ruffa M, Wagner M, Suriano M, Vicente C, et al. Inhibitory effect of medicinal herbs against RNA and DNA viruses. Antivir Chem Chemother. 2004; 15: 153-159.
 - Sánchez M, Saravia A. Estudio de la acción analgésica de las infusiones de hoja de *Cantopheria chiapensis*, semilla de *Moringa oleifera* y hoja de *Lippia alba* utilizadas popularmente en Guatemala. Actas del 3º Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. Roma. 19-22 sept 1994.
 - Stashenko E, Jaramillo B, Martínez J. Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown, grown in Colombia, and evaluation of its in vitro antioxidant activity. J Chromatogr A. 2004; 1025: 93-103.
 - Vale T, Matos F, De Lima T, Viana G. Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* chemotypes. J Ethnopharmacol. 1999; 67: 127-133.
 - Vale T, Matos F, Viana G. Antinociceptive and antiedematogenic effects of three chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown from Northeastern Brazil. International Joint Symposium. Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from the Americas. Ciudad de Panamá. 23-26 feb 1997. Abstract B19.
 - Veras H, Campos A, Rodrigues F, Botelho M, et al. Enhancement of the antibiotic activity of erythromycin by volatile compounds of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown against *Staphylococcus aureus*. Pharmacogn Mag 2011; 7(28): 334-7.
 - Zetola M, De Lima T, Sonaglio G, González Ortega G, et al. CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba*, Verbenaceae (Brazilian false melissa). J Ethnopharmacol. 2002; 82: 207-215.

Sangre de drago

Nombre Científico: *Croton urucurana* Baill.

Sinonimia: *Croton succirubrus* Par.

Familia: Euforbiaceae.

Nombres populares:

Español: *sangre de drago, tupucharo*.

Portugués: *sangra d'água, sangue-de-dragão, capixingui, tapexingui, urucurana*.

Inglés: *dragon's blood, uruchnum*.

Otros: *Ivirá caá berá, urucurá, tuguy-i* (Guaraní).



Resumen

La sangre de drago es un látex de color rojizo con actividades biológicas importantes que por lo general se obtiene por incisión en el tallo de algunas especies pertenecientes al género *Croton* (Euforbiaceae). El látex en cuestión constituye la droga vegetal de dichas especies, y en el caso de *Croton urucurana* resultaron importantes los estudios relacionados con actividad inhibitoria frente a dermatofitos patógenos de la piel humana, actividades inmunomoduladoras y antidiarreicas, en especial frente a cuadros secretorios como los que se observan en pacientes afectados de cólera.

Summary

Dragon's blood is a red viscous latex that can be obtained by bark incision of several species of the genus *Croton* (Euphorbiaceae). In the specific case of *Croton urucurana*, several biological activities have been described for the latex and other parts of the plant, and pharmacological evidence suggests that anti-dermatophytic, immunomodulating, and antidiarrheic actions are present in the species, the latter being more evident in the case of patients affected by cholera.

Descripción botánica

Árbol que alcanza los 8 metros de altura, monoico, copa alargada, provisto de una corteza lisa, color verde claro, que al incidirse deja fluir un látex, el cual se torna rojizo al contacto con el aire; hojas simples, alternas, cordiformes, de 6-12 cm. de largo, borde entero, pubescentes en la cara superior, tomentosas en la inferior, con presencia de pelos estrellados, estípulas ovoides acuminadas. Pecíolo de hasta 10 cm. de largo. Flores en espigas de color blanquecino, de 12 cm. de largo, las femeninas con tres pistilos, las masculinas ubicadas en la parte distal del eje de la inflorescencia, con corola de 5 pétalos y estambres numerosos. Fruto capsular, tricoco, velloso, con tres semillas en su interior. La floración sucede en verano-otoño (Delfino, 2003).

islas y costas del río Uruguay. También se localiza en Brasil (Bahía, Rio Grande do Sul, Mato Grosso y Mato Grosso do Sul), Paraguay y costa de Uruguay.

Agrotecnología del cultivo

Se reproduce con facilidad a partir de semillas. Se desarrolla y crece mejor en suelos profundos, fértiles, con buen contenido de humedad. Es conveniente iniciar el cultivo en vivero, para facilitar el riego y desmalezado, así como otros cuidados que fueren necesarios. Para obtener mudas es preciso recolectar los frutos directamente del árbol, y dejarlos al sol para la liberación de las semillas. Los frutos así obtenidos pueden ser directamente utilizados para la siembra, como si se tratase de semillas. Un kg de frutos contiene aproximadamente 120.000 unidades.

Para la producción de mudas, colocar los frutos para germinar (luego de recogidos y sin ningún tratamiento), directamente en recipientes individuales conteniendo sustrato orgánico-arcilloso, y conservados en ambientes semi-sombreados (sensibles al

Distribución geográfica - Ecología

La especie se distribuye en las zonas tropicales y subtropicales de América del Sur. En Argentina, crece en el noreste del país (principalmente Misiones),

transplante). Luego cubrirlos con una capa de 0,5 cm de substrato cribado, irrigandolos dos veces al dia. Comienzan a emerger a los 15-25 días con alta germinación (Intendencia de Maringá, 2004).

Parte utilizada

El látex obtenido por medio de incisión de la corteza y ramas.

Adulterantes

Existen muchas especies conocidas con el nombre vulgar de *sangre de drago*, la mayoría de ellas debido a que exudan un látex rojizo al incidir la corteza. Por lo general en la zona de Misiones, se suele utilizar la especie *C. urucurana* sin haberse encontrado adulterantes hasta el momento. Entre las especies conocidas como *sangre de drago* más importantes destacan: *Daemonorops draco* Blume (India, Sumatra e islas Molucas), *Dracaena draco* L (Islas Canarias); *Croton lechleri* M. (Perú); *C. draco* Schl. (México y Costa Rica); *C. caracasamus* y *C. gossypifolius* en Venezuela.

Usos etnomedicinales

El empleo del látex por vía externa es astringente y cicatrizante. En Misiones se emplea para aliviar picaduras de insectos y la goma en casos de aftas y llagas bucales (Amat y Yajía, 1998). En Brasil, el uso de esta planta como cicatrizante es conocido en los estados de Mato Grosso, Minas Gerais y São Paulo. También se emplea como analgésica, antiulcerosa gástrica, antidiarreica y antiinflamatoria (Noldin *et al.*, 2003). En Asunción (Paraguay) se emplea como antitumoral. Martínez Crovetto (1981) menciona que en el Noroeste de la provincia de Corrientes se usa la resina obtenida de incisiones en la corteza para curar llagas bucales de los niños. El látex aplicado en dientes con caries tendría efecto analgésico.

Otros usos

Es muy utilizado como ornamental ya que la caída de las hojas es gradual, haciendo que las más viejas tomen color rojizo o anaranjado muy vistoso. El látex se ha empleado en la preparación de pastas dentríficas (Ratera y Ratera, 1980).

Historia

Los “payé” administraban el látex desecado de esta especie como astringente frente a diarreas sanguinolentas y en casos de hemoroides sangrantes y gonorrea. Los españoles la emplearon con estos mismo usos (Kelner, 1979). El padre Montenegro (1711) de las Misiones Jesuíticas refería de ella: “...después de herido nos socorre con la sangre de sus entrañas, para que podamos remediar, y enfrentar los desordenados y peligrosos flujos de la nuestra...”,

a lo cual agregó “... un dragma de Sangre de Drago hecho polvo sutil, y puesta en tres onzas de agua de llantén, ó de zumo clarificado, bebido en tres veces por espacio de 24 horas, retiene los flujos de sangre que salen por la boca, y sorbido por las narices detiene las que por ella sale...”. Hieronymus (1882) mencionó que los indígenas le atribuían a la resina de esta planta las mismas propiedades medicinales de las que gozaban las resinas oficiales llamadas con igual nombre vulgar, derivadas de algunas especies de *Calamus*, *Pterocarpus draco* y *Dracaena draco*. En el Paraguay del siglo XVIII, en su obra “La Medicina en el Paraguay Natural” (1948), el padre jesuita Sánchez Labrador hace mención a la *sangre de drago* y destaca sus propiedades medicinales tanto por vía interna como externa.

Composición química

La mayoría de los estudios fitoquímicos se realizaron en el látex, aunque también existen investigaciones en los tallos foliáceos y en la corteza.

Tallos foliáceos: saponinas (trazas) y peroxidases. No se detectaron alcaloides ni glucósidos cianogénéticos (Domínguez, 1928). En la corteza del tallo se identificaron los polifenoles *gallocatequina* y *epigallocatequina* (Noldin *et al.*, 2003).

Corteza: ácido acetil-aleurítólico, estigmasterol, β -sitosterol, β -sitosterol-O-glucósido, sonderianina, campesterol, catequina y galocatequina, diterpenos de tipo labdano-clerodano (Peres *et al.*, 1997; Zuchinalli *et al.*, 2007).

Látex: resina (34%), taninos (mezcla 2:1 de *gallocatequina* y *epigallocatequina*), alcaloides (diferentes a la *taspina*) y goma. Esta última contiene el polisacárido fucoarabinogalactano como principal componente, conformado por un 1% de proteínas y 93.7% de azúcares: *fucosa*, *arabinosa* y *galactosa*, mayoritariamente (Milo *et al.*, 2002).

Aceite esencial (“subrrayar”): entre los compuestos mayoritarios se han identificado sesquicineol (23 %), dehidro-sesquicineol (13.8%), beta-cariofileno (7.9%), beta-bisabolol (5.0%), germacreno D (4.2%) y beta-elemeno (4.1%) (Turiel *et al.*, 2013).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron ensayos clínicos con esta especie. De los estudios realizados *in vitro* o en animales destacan aquellos relacionados con actividad antimicótica, antidiarreica e inmunomoduladora. A continuación se detallan los mencionados estudios.

Actividad antimicrobiana: El extracto etanólico de la corteza, mediante el método de bioautografía, presentó *in vitro* (en diferentes bandas) actividad

antibacteriana frente a *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus faecalis*, *S. aureus* y *S. epidermidis* (Santana del Oliveira *et al.*, 2007). El ácido acetil-aleurítico, presente en los extractos etanólico y metanólico de la corteza, demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhimurium* (Peres *et al.*, 1997). La mayor actividad inhibitoria del extracto etanólico frente a *Staphylococcus aureus*, fue de 100 ppm (Silva *et al.*, 2012). El extracto etanólico también ejerce un buen efecto controlador de las formas micelares del hongo fitopatógeno *Sclerotinia sclerotiorum* (Ramos *et al.*, 2003). Por otra parte, los extractos crudos metanólico, etanólico y acuoso resultaron activos sobre *Escherichia coli* dependiendo de la concentración, a mayor concentración tienen un efecto letal y baja concentración no tienen esta actividad. Al respecto, se ha demostrado que la actividad del extracto etanólico de la corteza, en forma seis veces concentrando incorporado al medio de cultivo de agar infusión cerebro corazón, tiene un efecto letal para *Escherichia coli*. (Kramer y Bargardi, 2006).

El extracto hidroalcohólico (10%) de las hojas de *C. urucurana* demostraron *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus* (Araujo *et al.*, 2008). Los extractos crudos del polvo de la corteza obtenidos por maceración (10 g de droga en 100 ml de etanol 96° durante 72 horas), demostraron efectos inhibitorios frente a *Escherichia coli* (Crudeli *et al.*, 2003). Con respecto al látex, se observaron efectos inhibitorios significativos frente a los dermatófitos generadores de lesiones micóticas en piel humana: *Trichophyton mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. rubrum* e *Microsporum canis* (Gurgel *et al.*, 2003). Diferentes extractos de la corteza también demostraron actividad antimicótica *in vitro* sobre *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis* y *Epidermophyton floccosum*, en concentración entre 0.175-3.0 mg/ml, presentando halos de inhibición entre 7.6-26.9 mm frente a todos los hongos testeados, y con una CIM = 1.25-2.5 mg/ml (Gurgel *et al.*, 2005). Finalmente, el extracto etanólico de *C. urucurana* demostró ser activo frente a *Candida albicans* en concentración de 50 ppm (Silva *et al.*, 2012).

Actividad inmunomoduladora: El polisacárido *fucoarabinogalactano* exhibió en suero humano una fuerte actividad inhibitoria sobre la vía alternativa del complemento, con una Cl₅₀=28.8 µg/ml, producto del consumo de los factores del complemento. Por su parte, también estimuló la proliferación normal de esplenocitos (100 µg/ml), así como el crecimiento de células de leucemia linfoide de múridos (en concentración entre 10 y 100 µg/ml). En tanto el

látex exhibió una marcada actividad inhibitoria del sistema del complemento, tanto sobre la vía clásica (Cl50=6.2 µg/ml) como sobre la alternativa (Cl50= 119.7 µg/ml) e inhibió la proliferación del crecimiento de esplenocitos y células de leucemia linfoide, activadas y no activadas, en concentración de 100 µg/ml (Risco *et al.*, 2002).

Actividad antidiarreica: El látex en dosis oral de 600 mg/kg, demostró una importante actividad inhibitoria frente a la acción diarreica inducida por aceite de ricino, así como frente a la acumulación de fluidos intestinales promovidos por la toxina del *Vibrium cholerae*. Por otra parte, se observó una significativa inhibición del tránsito en intestino delgado, el cual demostró ser independiente de mecanismos opioides, al no ser antagonizado por naloxona. La actividad antisecretoria fue comparable a la producida por *clorpromazina*, una droga sintética efectiva en pacientes con cólera. Estos resultados sugieren la posibilidad de empleo medicinal humano del látex de esta especie frente a diarreas de tipo secretoria (Gurgel *et al.*, 2001; 2002).

Acción analgésica: Del extracto metanólico de la corteza de *C. urucurana* se aisló una serie de compuestos con actividad analgésica demostrada en modelos animales. Entre ellos destacan el *camposterol*, *β-sitosterol*, *estigmasterol*, *ácido acetil-aleurítico*, *catequina* y *gallocatequina* (Peres *et al.*, 1998). En el caso particular de la *catequina* aislada de la corteza, un estudio realizado en ratones demostró que el flavonoide en cuestión, administrado por vía i.p. (10,3-344,8 umol/kg) posee una marcada acción analgésica, especialmente en los casos de dolor neurogénico inducido por *ácido acético* e inflamación inducida por *formalina*, confirmando por lo menos en parte la utilización de *C. urucurana* en la medicina popular (Peres *et al.*, 1996). También se observó que el látex suministrado en dosis de 200 y 400 mg/kg en ratones alivia el dolor visceral inducido con *capsaicina* intracolónica (0.3%, 50 microl/animal) o *ciclofosfamida* intraperitoneal (400 mg/kg), con valores similares a los observados para los controles positivos *N-acetilcisteína* (750 mg/kg, i.p.) y *morfina* (7.5 mg/kg, s.c.) (Rao *et al.*, 2007). El mecanismo de acción sería de tipo opioide, y no estaría relacionado con efectos de sedación o alteraciones motoras.

Acción antihemorrágica: Una fracción del extracto acuoso con alto contenido en proantocianidinas de *C. urucurana* neutralizó el efecto hemorrágico *in vitro* del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* (Esmeraldino *et al.*, 2003; 2005).

Actividad antiulcerosa gástrica (“subrayar”): El extracto metanólico de la corteza, en dosis de 50, 100 y 250mg/kg), reducen de modo significativo las lesiones gástricas inducidas por etanol en un 70.25, 95.40 y 98.71%, respectivamente. En el mismo modelo, el tratamiento con 30mg/kg de lansoprazol (control positivo) inhibió en un 82.58% las lesiones gástricas. En el modelo de injuria por indometacina, las dosis de 50, 100 y 250mg/kg del extracto redujeron significativamente las lesiones gástricas en un 67.85, 82.50 y 71.01%, respectivamente, mientras que el control positivo con cimetidina (200mg/kg), redujo las lesiones en un 91.02%. El suministro por separado del extracto de *C. urucurana* (100mg/kg) y cimetidina (200mg/kg) redujo de manera significativa las lesiones gástricas inducidas por ácido acético promoviendo un 81.55 y 72.62% de cicatrización, respectivamente. Los niveles de óxido nítrico no sufrieron modificaciones en la citoprotección generada por el extracto. En cambio, la actividad antiulcerogénica parece depender de compuestos sulfhidrilos de acuerdo a lo observado en experiencias en animales. Adicionalmente se observó incre-

mento en la producción de mucus y disminución en la secreción de ácidos (Wolff Cordeiro et al., 2012).

Toxicología - Efectos Adversos

No se han señalado con el uso del látex o la goma de *C. urucurana*.

Contraindicaciones

No se conocen. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad del consumo interno de partes de esta planta durante el embarazo y lactancia, se desaconseja su empleo en dichas circunstancias.

Formas Galénicas

Látex: Si bien no se ha especificado una forma galénica propia para *C. urucurana*, se tomará como base el empleo tópico de otras plantas del género *Croton*, también conocidas como *sangre de drago*, tal es el caso de *C. lechleri*. Se aplicarían unas pocas gotas del látex sobre la zona a tratar, seguida de fricción o masaje. Por vía interna, se utilizarían 5-10 gotas/día, o dosis equivalentes de otras preparaciones (Vanaclocha y Cañigueral, 2004).

Referencias

- Amat A, Yajía M. Plantas Vasculares Utilizadas en la Fitoterapia Popular de la Provincia de Misiones, Argentina. En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998). Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Araujo P, González Y, Degen de Arrúa R. Evaluación de la actividad antimicrobiana de extractos hidroalcohólicos de cinco especies vegetales empleadas en la medicina popular paraguaya. *Rojasiana* 2008; 8(1): 7-11.
- Crudeli C, Juárez M, Kramer F, Bargardi S. Sensibilidad de *Escherichia coli* a extractos crudos de *Croton urucurana* Baill. (“sangre de drago”). Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. Posadas, Misiones. 29-31 oct 2003. Abstract P-143.
- Delfino L. Museo y Jardín Botánico “Prof. Atilio Lombardo”. IMM. Facultad de Ciencias, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. 2003. www.fcien.edu.uy
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Buenos Aires: Peuser, 1928.
- Esmeraldino L, Souza A, Sampaio S. Evaluation of the effect of aqueous extract of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae) on the hemorrhagic activity induced by the venom of *Bothrops jararaca*, using new techniques to quantify hemorrhagic activity in rat skin. *Phytomedicine*. 2005; 12: 570-6.
- Esmeraldino L, Veronese E, Tichi F, Franco J, et al. Inhibition of *Bothrops jararaca* venom hemorrhagic activity by fraction EA2MB from *Croton urucurana* Baillon. *J Venom Anim Toxins* 2003; 9: 489.
- Gurgel L, Silva R, Santos F, Martins D, et al. Studies on the antidiarrhoeal effect of dragon's blood from *Croton urucurana*. *Phytotherapy Res*. 2001; 15: 319-322.
- Gurgel L, Martins D, Mattos P, Rao V. Estudo da atividade do látex do *Croton urucurana* Baill. sobre o trânsito gastrointestinal de camundongos. *Rev Bras Farmacogn*. 2002; 12 (Supl.) 42-44.
- Gurgel L, Sidrim J, Pessoa A, Martins D, et al. Perfil de sensibilidade in vitro de dermatófitos ao látex do *Croton urucurana* Baill. FeSBE. XVIII Reunión Anual de la Feder Soc Biol Experimental, Brasil, 2003. Abstract 12.121.
- Gurgel L, Sidrim J, Martins D, Cechinel Filho V, Rao V. In vitro antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. *J Ethnopharmacol*. 2005; 97: 409-412.
- Hieronymus J (1882). *Plantae Diaphoricae Flora Argentinae*. Córdoba, Argentina.
- Intendencia (Prefeitura) de Maringá, Brasil. Información publicada en la web: www.maringa.pr.gov.br/conteudo/04/06/18,0956,1642,13.html

- Kelner M. Plantas mágicas en la Medicina. Buenos Aires: Albatros, 1979.
- Kramer F, Bargardi S. Actividad de extractos de *Croton urucurana* Baill sobre *Escherichia coli*. Rev Cienc Tecnol 2006; 8: 46-50.
- Marize T, Lopes Pereira Peres, Delle Monache F, Pizzolatti M, et al. Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmaco-chemical criteria used in their isolation. Phytotherapy Res. 1998; 12: 209-211.
- Martínez Crovetto R. Plantas utilizadas en medicina popular en el NO de Corrientes. Tucumán (Argentina): Fundación M Lillo, Ministerio de Cultura y Educación, 1981.
- Milo B, Risco E, Vila R, Iglesias J, Cañigueral S. Characterization of a fucoarabinogalactan, the main polysaccharide from the gum exudate of *Croton urucurana*. J Nat Prod. 2002; 65: 1143-1146.
- Montenegro, Hno. P de (1711). *Materia Médica Misionera*. Imprenta de la Biblioteca Nacional. 1945, Buenos Aires.
- Noldin V, Martins D, Lima J, Delle Monache F, Cechinel Folho V. Análise dos constituintes químicos do látex de *Croton urucurana* Bail. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Itajaí, SC (Brasil). 15-18 sept 2003. Abstract P-122.
- Peres M, Pizzolatti M, Delle Monache F, Beirith A, et al. Ação antinociceptiva da catequina isolada da casca de *Croton urucurana*. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen M-027.
- Peres M, Delle Monache F, Cruz A, Pizzolatti M, Yunes R. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon. J Ethnopharmacol. 1997; 56: 223-226.
- Peres M, Monache F, Pizzolatti M, Santos A, et al. Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmaco-chemical criteria used in their isolation. Phytotherapy Res. 1998; 12: 209-211.
- Ramos V, Mapeli A, Silva L, Schinaider J, et al. Efeito de extratos vegetais no crescimento micelial de *Sclerotinia sclerotiorum*. UFMS/CNPq. Cidade Universitária de Dourados – Dourados, Minas Gerais, Brazil. 16-18 jun 2003.
- Rao V, Gurgel L, Lima-Júnior R, Martins D, et al. Dragon's blood from *Croton urucurana* (Baill.) attenuates visceral nociception in mice. J Ethnopharmacol. 2007; 113: 357-60.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Risco E, Milo B, Vila R, Álvarez E, et al. Activity of "sangre de drago" and fucoarabinogalactan from *Croton urucurana* Baill. On complement system and lymphocyte proliferation. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. 8-12 sept 2002. Abstract B-182.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Santana de Oliveira I, Nunes dos Santos R, Silva Lima J, Matos Silva R, Oliveira Martins D. Abordagem fitoquímica e atividade antibacteriana de *Croton urucurana* pelo método de bioautografia. J Brasil Fitomed 2007; 5(1-2): 8.
- Silva A, Barros A, Rorato V, Sangalli A. Avaliação da influencia dos extractos de *Croton urucurana* e *Duguetia furfuraceae* em culturas de *S. aureus* e *Candida albicans*. Rev Fitoterapia. 2012; 12 (S1): 178.
- Turiel N, Ribeiro A, Carvalho E, Domingos V, Lucas F, Carreira L, Andrade E, Maia J. Essential oils composition of croton species from the Amazon. Nat Prod Commun. 2013; 8(10):1471-2.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. Fitoterapia: Vademécum de Prescripción. 4 ed. Barcelona: Masson, 2004.
- Wolff Cordeiro K, Aparecida Pinto L, Nazari Formagio A, Faloni de Andrade S, Leite Kassuya C, de Cássia Freitas K. Antiulcerogenic effect of *Croton urucurana* Baillon bark. J Ethnopharmacol. 2012; 143(1):331-7.
- Zuchinalli A, Pizzolatti M, Bortoluzzi A, Peres M. Estrutura de raio-x de um diterpeno clerodano isolado de *Croton urucurana*. J Brasil Fitomed. 2007; 5(3): 180.

Sarandí

Nombre Científico: *Phyllanthus sellowianus* (Klotzsch) Müller Arg.

Sinonimia: *Asterandra sellowiana* Klotzsch.

Familia: Euphorbiaceae.

Nombres populares:

Español: *sarandí, sarandí blanco, sarandí leño.*

Portugués: *sarandi branco, sarandi vermelho.*

Otros: *pará paraí mi* (Guarani)



Resumen

El sarandí (*Phyllanthus sellowianus* – Euforbiáceas) es un arbusto originario del sur de Brasil, nordeste de Argentina, Paraguay y región litoral del Uruguay. Las partes aéreas tienen varios usos medicinales en la región, aunque sus propiedades antidiabéticas quizás sean las más difundidas. La misma ha sido comprobada desde el punto de vista farmacológico en modelos experimentales *in vivo*, determinándose que el principio activo sería el triterpeno filantol. El alcaloide filantimida, por otro lado, sería responsable, junto con algunos flavonoides, de la actividad miorrelajante y antiespasmódica, mientras que los ellagitaninos le conferirían propiedades analgésicas.

Summary

Phyllanthus sellowianus (Euphorbiaceae), also known by the common name of sarandí, is a shrub native to Southern Brazil, although it can also be found in Argentina, Paraguay and Uruguay. The aerial parts have several medicinal uses throughout the region, the most common being as an anti-diabetic. *In vivo* pharmacological evidence has proved that sarandí is an effective hypoglycaemic agent, thus validating popular beliefs. The active principle, in this case, has been identified as phyllanthol, although other compounds present in the plant, such as the alkaloid phyllantimide (and flavonoids) and ellagitanins have been claimed responsible for antispasmodic and analgesic activities, respectively.

Descripción botánica

Es un arbusto caducifolio, caracterizado por presentar una altura entre 1,5- 5 metros; hojas alternas, sésiles, glabras, enteras y lanceoladas de hasta 6 cm de largo; ramas leñosas; látex no lechoso; flores en inflorescencias unisexuales fasciculadas en ramitas cortas, blanquecinas, que hacen su aparición en primavera. Las flores masculinas presentan 5-6 sépalos elípticos, obovados, con 3 estambres. Las femeninas contienen 5 sépalos similares a las masculinas y 3 estilos; fruto capsular, esférico, color pardo, de unos 2,5 mm de diámetro, disgregado en 6 valvas. Aparece en el verano (Hurrell et al., 2004).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Phyllanthus* abarca cerca de 750 especies distribuidas en las regiones templadas y tropicales

del mundo. En Argentina existen 6 especies. En Brasil, junto a *Phyllanthus niruri*, constituyen las dos principales especies. El sarandí es originario del sur de Brasil, nordeste de Argentina (desde la provincia de Misiones hasta el nordeste de la provincia de Buenos Aires), Paraguay y región litoral del Uruguay. Suele encontrarse en arroyos y a orillas de los ríos. A menudo forma los denominados *sarandizales* junto a otras especies como el *sarandí colorado* (*Cephaelanthus glabratus*) y *sarandí negro* (*Sebastiana schottiana*). (Hurrell et al., 2004).

Agrotecnología del cultivo

No existe suficiente información con respecto al cultivo de esta especie. Debido a que la cosecha se realiza casi siempre en los sitios donde crece espontáneamente, su alta demanda en la actualidad

la ha puesto en vías de extinción. Para evitar esto se están desarrollando técnicas de macro y micro-propagación *in vitro* para perpetuar clones selectos (Abedini y Rivas, 1996).

Parte utilizada

Principalmente las hojas, corteza del tallo y en menor medida el resto de la planta. La mayor proporción de principios activos se encuentra en plantas mayores de dos años.

Historia

No existen mayores datos acerca del uso de esta especie en la época de la conquista española. Recién a partir del siglo XIX comenzó a usarse extensamente en el Río de la Plata como planta antidiabética y eliminadora de cálculos en riñón. El nombre *Phyllanthus* proviene del griego *phyllon* = hoja y *anthos* = flor, aludiendo al carácter apétalo de las flores. En tanto *sellowianus* es en honor al naturalista alemán Friedrich Sellow (1789-1831). (Hurrell et al., 2004). En el año 1960 autoridades del Municipio de Upington, Africa del Sur, solicitaron al municipio de la ciudad de Santa Fé el envío de hojas de esta especie para ser utilizadas en el tratamiento terapéutico de un niño que no toleraba la insulina. Este pedido se inspiró en un libro escrito por la Dra. Christine Pickard, de la Universidad de Liverpool (Inglaterra) y redactora de la sección Ciencia y Medicina del "Evening Standard" de Londres, en el que hacía mención de la curación de su propia diabetes con la infusión de *sarandí*. Esta profesional estuvo entonces en Argentina, con la finalidad de colectar la especie para, posteriormente, confeccionar preparados antidiabéticos (Herbotecnia, 2004).

Usos etnomedicinales

Existen numerosas referencias acerca de los usos medicinales del *sarandí* en la región. Se emplea popularmente como antidiabético, para lo cual se prepara una decocción de la corteza o de la planta entera, a razón de 2-3 tazas diarias. La infusión de las hojas también es muy empleada con ese fin. Como diurético se aconseja la toma de infusiones a partir de la combinación de corteza y hojas. También se recomienda la infusión de los tallos foliáceos como purgante, antiictérico y como antiséptico de lesiones ulceradas. La decocción de las hojas es antiasmática, purgante y diurética. En Brasil se emplea ampliamente como antiespasmódico y analgésico (Alonso, 2004).

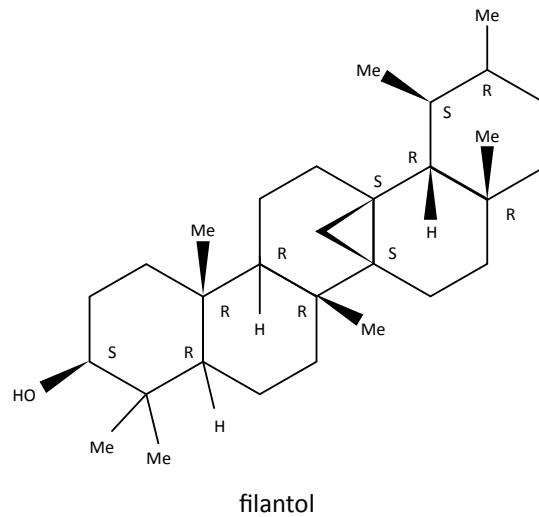
Composición química

Partes aéreas: Del extracto hexánico se aislaron triterpenos pentacíclicos, principalmente *filantol*

(13-27-cicloursan-3b-ol) presentes en corteza del tallo; alcaloide *filantimida* (hojas y tallos); flavonoides: *queracetina* (0,00022%), *rutina*, *xantoxilina*; cumarinas: *isofraxidina* (7-HO-6,8-di-metoxi cumarina) y *escopoletina* (7-HO-6-metoxi cumarina), ambas obtenidas del extracto acuoso de la corteza de los tallos extraído en L/L con diclorometano.

La *escopoletina* presenta una concentración algo mayor a *isofraxidina* (0,1% y 0,02%, respectivamente). Otros compuestos incluyen la *dihidroxi-metoxiacetona* (trazas), 4', 4'' *di-O-metil-cupresuflavona* (biflavona presente en la corteza de los tallos, aislable a través del extracto acetónico), *ellagitannos*, 7-hidroxi-flavanona (identificada en el extracto metanólico), *ácido clorogénico* y *ácido caféico* (los 3 últimos aislados del extracto metanólico y acetónico), azúcares a partir del remanente del extracto acuoso (*levulosa*, *sacarosa*, *glucosa* y *galactosa*), *lup-20* (29)-en-1b-diol, *glochidiol*. (Calixto et al., 1984; Hnatysyn et al., 1995; Tempesta et al., 1988; Yunes, 1995; Hnatysyn et al., 1995, 1996).

Raíz: fitoesteroles: *estigmasterol*, *campesterol* y β -*sitosterol* (0,012%). También *glochinodol* (Alonso, 2004). y triterpenos (Cechinel Filho et al., 1998).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Sólo existen estudios realizados en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*, y la mayoría de los esfuerzos se concentraron en determinar las propiedades hipoglucemiantes de la especie. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad hipoglucemiante: Se observó actividad hipoglucemiente para la infusión de las hojas en

modelos animales de diabetes experimental, confirmado de esta manera el uso folclórico de la especie. Si bien el primer trabajo publicado en la década del '20 (Goñalons y Fontana, 1926) no había reportado resultados concluyentes, años más tarde se constató la actividad farmacológica descripta. Recién en la década del '80 se aisló el principio activo responsable, el cual se identificó como *filantol* (Handa y Chawla Maninder, 1989). En un estudio farmacológico posterior se confirmó el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso en modelos de diabetes inducida por *estreptozotocina* en ratas. A tal fin se empleó una infusión con 5 g de material vegetal en 100 ml de agua hirviendo. Se dejó en reposo durante 20 minutos y luego se filtró. Al cabo de 26 días se observó un descenso significativo de la glucemia en los animales diabéticos, mientras que no se observaron variaciones en los niveles de glucemia de los animales normales (Hnatyszyn et al., 1998).

Estos resultados se confirmaron en un estudio posterior en ratones (Hnatyszyn et al, 2002) en donde se observó una reducción en las concentraciones de glucosa en sangre, tras la administración oral de diferentes fracciones de un extracto acuoso (200 mg/kg). Los resultados obtenidos fueron comparables a la actividad observada para *glibenclamida* (10 mg/kg) utilizada como droga de referencia. El análisis fitoquímico de los extractos reveló la presencia de los flavonoides *rutina* e *isoquercitrina*.

Por último, un nuevo estudio evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de hojas utilizando ratones en distintas situaciones fisiológicas: a) en animales normales, b) con una sobrecarga de glucosa y c) con diabetes inducida mediante una serie de dosis bajas de estreptozotocina. En los animales normales se observó una leve reducción de la glucemia y en aquellos con sobrecarga de glucosa se potenció la capacidad de normalizar la glucemia. También se mantuvo la glucemia dentro de los rangos normales en ratones con diabetes inducida con dosis bajas de estreptozotocina. Los resultados muestran claramente un efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del *sarandí blanco* en ratones y proporcionan evidencias acerca de su potencial para la prevención y el tratamiento de la diabetes (Navarro et al., 2004).

Actividad antiespasmódica y analgésica: El alcaloide *filantimida*, presente también en *Phyllanthus niruri*, demostró actividad miorrelajante y antiespasmódica comparable a la *papaverina*, lo que permitiría facilitar la eliminación de cálculos enclavados en uréter. Dicha actividad se explica por un efecto antagonista de tipo competitivo con el ión calcio, siendo su potencia similar a la *papaverina* (Calixto et al,

1984; Tempesta et al, 1988; Amat et al, 1991). Otros compuestos antiespasmódicos incluirían los flavonoides *queracetina*, *rutina* y *xantoxilina*. Por su parte los ellagitaninos (*geraniina*, *furosinina*), *flavonoides* y *fitoesteroles* demostraron un efecto analgésico, el cual no fue contrarrestado por *naloxona*, lo cual indica que no estarían involucrados receptores de tipo opiáceos (Cechinel Filho et al., 1996; Miguel et al, 1996; Yunes, 1995).

Es interesante destacar que dos imidas cíclicas, la *3 piperidino-* y *3-morfolino-N-fenilalquilsuccinimida* (análogos sintéticos de la *filantimida*), demostraron en ratones actividad analgésica en el modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético al 0,6% (Pereira et al., 1996). En lo que respecta a la acción antinociceptiva, también se observó actividad *in vivo* para extractos de partes aéreas de *sarandí* así como para otras especies del género, siendo la actividad más marcada para la administración intraperitoneal que para la oral (Santos et al., 2000).

Otras acciones de interés: A nivel infectológico no se observó actividad inhibitoria *in vitro* en el extracto etanólico (5 mg/ml) sobre *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Tampoco se reportó actividad antimicótica *in vitro* frente a *Candida albicans* y *Aspergillus niger* (Gutkind et al., 1981). En cambio se observó una actividad antiviral discreta frente al virus de la estomatitis vesicular, herpes virus y polio virus (Del Barrio y Caballero, 1995). Por otro lado, los extractos hidrofilicos y lipofílicos demostraron actividad inhibitoria *in vitro* sobre los mecanismos enzimáticos (*polimerasa* y *ribonucleasa*), los cuales estarían involucrados en la transcripción del virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 (Hnatyszyn et al, 1999a). En un estudio realizado por Fernández et al (2002), se analizó el efecto de diferentes extractos de las hojas y tallos del *sarandí* en células normales y tumorales de muridos así como también los efectos hemolíticos. Se observó una IC_{50} superior a 100 µg/ml en células tumorales, mientras que no se observó actividad en células normales activadas. Otro estudio *in vitro* evidenció actividad antioxidante *in vitro* en distintos extractos de la especie (Desmarchelier et al, 1998). Finalmente, el extracto acuoso de la corteza (400 mg/k) demostró un efecto diurético significativo a las ocho horas de su administración en ratas (Hnatyszyn et al., 1999b).

Toxicología - Efectos adversos

El uso medicinal de esta especie indicaría su inocuidad para el hombre. A continuación se presenta la información pertinente.

Sobre uso tradicional: El uso de tisanas dentro de las dosis recomendadas no han reportado efectos adversos ni tóxicos.

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: Los estudios de toxicidad aguda en ratones a partir del extracto acuoso administrado por vía oral (3 g/k) no arrojaron mortandad en los animales ni tampoco signos de alteraciones en los perfiles de comportamiento, neurológicos o autonómicos. La necropsia no evidenció cambios macroscópicos en los órganos observados (Hnatyszyn et al., 1998; Hnatyszyn et al, 1999). Otras variedades de *Phyllanthus* tampoco han sido señaladas como tóxicas, salvo *Phyllanthus orbicularis* (Cuba), que mostró toxicidad en ratas tras la administración de dosis muy reiteradas (Del Barrio y Caballero, 1995).

Contraindicaciones

Hasta tanto se obtengan datos de inocuidad se recomienda evitar su uso oral durante el embarazo y la lactancia.

Status legal

Registrada en la 6^a Edición de la Farmacopea Nacional Argentina.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Alonso, 2004).

Infusión: De las hojas al 1%. Tomar 3 tazas diarias. No sobrepasar el mes de toma continua.

Decocción: De la corteza. Tomar 2-3 tazas diarias. No sobrepasar el mes de toma continua.

Referencias

- Abedini W, Rivas C. Propagación vegetativa de especies vegetales de uso medicinal. Univ. Nacional de La Plata. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Amat G, Bajía M, Rodríguez M, Sánchez F. Estudio Farmacobotánico y Farmacognóstico de *Phyllanthus niruri* y *P. tenellus*. *Acta Farm. Bonaerense* 1991; 10: 161-169.
- Calixto J, Yunes R, Neto A, Valle R, Rae G. Antispasmodic effects of an alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*: a comparative study with papaverine. *Brazilian J Medic Biol Res.* 1984; 17: 313.
- Cechinel Filh V, Santos A, De Campos R. Chemical and pharmacological studies of *Phyllanthus caroliniensis* in mice. *J Pharm Pharmacol.* 1996; 48: 1231-1236.
- Cechinel Filho V, Santos A, Calixto J, Delle-Monache F, Miguel O, Yunes R. Triterpenes from *Phyllanthus sellowianus* roots. *Planta Med.* 1998; 64(2):194.
- Del Barrio G, Caballero O. *Actividad antiviral del género Phyllanthus*. Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba, 1995. Informe.
- Desmarchelier C, Novoa Bermudez MJ, Coussio J, Ciccia G, Boveris A. Antioxidant and prooxidant activities in aqueous extracts of Argentine plants. *Intl J Pharmacog.* 1997; 35: 116-120.
- Farmacopea Nacional Argentina. 6 ed. 1978; 810.
- Fernández T, Cerda Zolezzi P, Risco E, Martino V, et al. Immunomodulating properties of Argentine plants with ethnomedicinal use. *Phytomedicine.* 2002; 9: 546-552.
- Goñalons G, Fontana A. Acción experimental del sarandí morotí (*Phyllanthus sellowianus M.*) sobre la concentración de glucosa en sangre. *Archivos Argentinos del Aparato Digestivo y Nutrición.* Buenos Aires, Argentina. 1926; 1: 993.
- Handa S, Chawla Maninder A. Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 1989; 60: 195.
- Herbotecnia. Sarandí blanco (*Phyllanthus sellowianus*). 2004. www.herbotecnia.com.ar
- Hnatyszyn O, Ferraro G, Coussio J. Constituents of *Phyllanthus sellowianus*. *Fitoterapia.* 1995; 66: 543.
- Hnatyszyn O, Ferraro G, Coussio J. Compuestos fenólicos y triterpénicos aislados de *P. sellowianus*. *Acta Farm Bonaerense* 1996; 15(1): 21-8.
- Hnatyszyn O, Miño J, Gorzalczany S, Ferraro G, et al. Efecto antidiabético y toxicidad aguda del extracto acuoso del *Phyllanthus sellowianus* Müller Arg. *Dominguezia.* 1998; 14: 13-16.
- Hnatyszyn O, Broussalis A, Herrera G, Muschietti L, et al. Argentine plant extracts active against polymerase and ribonuclease H activities of HIV-1 reverse transcriptase. *Phytother Res.* 1999a; 13: 206-209.
- Hnatyszyn O, Miño J, Gorzalczany S, Opezzo J, et al. Diuretic activity of an aqueous extract of *Phyllanthus sellowianus*. *Phytomedicine.* 1999b; 6: 177-179.
- Hnatyszyn O, Miño J, Ferraro G, Acevedo C. The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in

- streptozotocin-induced diabetic mice. *Phytomedicine*. 2002; 9: 556-559.
- Hurrell, Bazzano D, Delucchi G. *Arbustos 2. Biota Rioplatense IX*. Buenos Aires: LOLA, 2004.
 - Miguel O, Calixto J, Santos A, Messana I, et al. Chemical and preliminary analgesic evaluation of geraniin and furosin isolated from *Phyllanthus sellowianus*. *Planta Med.* 1996; 62: 146-149.
 - Navarro M, Coussio J, Hnatyszyn O, Ferraro G. Efecto Hipoglucemiante del extracto acuoso de *Phyllanthus sellowianus* ("sarandí blanco") en ratones C57BL/Ks. *Acta Farm Bonaerense* 2004; 23: 520-523.
 - Pereira C, Nunes R, Cechinel Filho V, Schlemper V, Correa R. Sintese de 3-peperidino- e 3-morfolino-N-fenilalquilsuccinimidas sulfonadas com propriedades analgésicas. XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil., Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen M-030.
 - Santos A, De Campos R, Miguel O, Cechinel Filho V, et al. Antinociceptive properties of extracts of new species of plants of the genus *Phyllanthus* (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol.* 2000; 72: 229-238.
 - Tempesta M, Corley D, Junes R, Giacomozzi C, Calixto J. Phyllantimide, a new alkaloid from *Phyllanthus sellowianus*. *J Nat Prod.* 1988; 51: 617-618.
 - Yunes R. Chemical and Pharmacological Investigations on Brazilian Medicinal Plants. Universidade Federal de Santa Catarina. Brasil, 1995.

Seibo

Nombre Científico: *Erythrina crista-galli* L.

Sinonimia: *Corallo-dendron crista-galli* (L.) Kuntze, *Erythrina fasciculata* Benth., *E. lauriflora* Jacq., *E. pulcherrima* Tod, *E. speciosa* Tod, *Micropteryx fasciculata* Walp., *M. lauriflora* Walp.

Familia: Leguminosae.

Nombres populares:

Español: *seibo, ceibo, chopo, cresta de gallo, árbol de coral.*

Portugués: *corticeira.*

Inglés: *coral tree, cockspur coral tree.*

Otros: *síiñandí* (guaraní), *Korallenstrauch* (alemán), *Koralstruik* (holandés).



Resumen

El seibo (*Erytrina crista galli* – Leguminosae) es reconocido en el Río de la Plata por ser el árbol portador de la flor nacional tanto para Argentina como para el Uruguay. Desde hace muchos años se conoce la presencia de alcaloides curarizantes en sus semillas, lo cual constituye un elemento tóxico para el hombre. Sin embargo, sus hojas demostraron efectos depresores sobre el sistema nervioso central, así como también antiinflamatorios, lo cual convalida de algún modo sus usos populares. No obstante, se necesitarán experiencias clínicas para corroborar estas importantes actividades.

Summary

Seibo (*Erytrina crista galli* – Leguminosae), also known by the English common name of coral tree, is a widely recognized tree in the Plate River region, mostly due to the fact that its flowers have been declared a national symbol to Argentina and Uruguay. The presence of curare-like alkaloids in the seeds has been determined long time ago, thus making them toxic to man. However, interesting results have been obtained for the extracts of the leaves on the central nervous system and as an anti-inflammatory, validating to some extent the medicinal uses claimed for this plant. However, further studies are needed in order to confirm these pharmacological properties.

Descripción botánica

Árbol caducifolio caracterizado por presentar una altura cercana a los 5-10 metros; corteza gruesa, grisácea a castaña y rugosa; tronco breve y retorcido, de hasta 70 cm de diámetro; ramas arqueadas, glabras, con ápice arqueado que suele secarse; hojas alternas pinnado-trifoliadas, de 3-11 cm de largo por 1,5 a 5,5 cm de ancho; tallos y pecíolos con agujones o espinas; flores zigomorfas hermafroditas, solitarias o en grupos, de 4 a 7 cm de largo, agrupadas en racimos foliosos, de aspecto carnoso y color rojizo; fruto en forma de legumbre subleñosa, de 10 - 20 cm de longitud, dehiscente, color castaño oscuro; semillas (1-6) negruzcas, reniformes, de 10-19 mm de longitud, con manchas marrones. La floración ocurre desde fines de primavera hasta mediados del verano, en tanto los frutos aparecen en los primeros cuatro meses (Cabrera, 1967; Lahitte et al., 1999).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Erythrina* comprende unas 110 especies en todo el mundo, distribuidas en países de clima tropical y subtropical. *E. crista-galli* es oriunda de Uruguay, Paraguay, sur de Brasil, norte y noreste de Argentina. Crece en selvas marginales y terrenos húmedos. Muy abundante en las islas del Delta, Martín García y ribera rioplatense, donde suele conformar extensos seibales que contribuyen a la consolidación isleña. Como ornamental fue introducido en Europa (donde se cultiva), países asiáticos y Estados Unidos. En el norte argentino crece *Erythrina falcata* Benth (también conocido como *seibo salteño* o *jujeño*) y *Erythrina dominguezii* Hassl. (*seibo rosado* o *chaqueño*). (Cabrera, 1968; Lahitte et al., 1999).

Agrotecnología del cultivo

Especie muy cultivada como ornamental en casi todo el mundo. Se multiplica por semillas y estacas. Es de crecimiento rápido y es sensible a las heladas (Lahitte *et al.*, 1999).

Parte utilizada

Fundamentalmente hojas y flores, y en menor medida la corteza.

Historia

Su denominación científica proviene del griego *erythros* = rojizo, en alusión al color de sus flores, las cuales han sido empleadas durante algún tiempo en la industria textil como tintura. En tanto, *crista-galli* alude al parecido de sus flores con las crestas de los gallos. El nombre portugués “cortadeira” deriva de *cortiça* = corcho, en referencia al aspecto corchoso de su corteza (Lahitte *et al.*, 1999). Una de las primeras citas acerca de sus propiedades medicinales surge del primer tomo de la obra del austriaco Martín Dobrizhoffer, escrita en 1784, titulada “Historia de Abiponibus”. El *seibo* ha sido partícipe de numerosas citas en narraciones gauchescas, pinturas, música y leyendas, expresando en cada una de ellas la hermosura de su colorido y follaje. Por tal motivo en Argentina y Uruguay la flor del *seibo* es considerada flor nacional. En Argentina su nombramiento aconteció el día 2 de diciembre de 1942 a través del Decreto presidencial nº 13.847/42. A tal fin se reunió una comisión presidida por el Ministro de Agricultura Ricardo Helman, a quien acompañó una importante comitiva integrada por el Ing. Agr. Franco Devoto, Dr. Carlos Obligado, Ing. Agr. Alberto Oitaven, Dr. Horacio Descole, Ing. Agr. Arturo Burkart, Ing. Agr. Lorenzo Parodi, Prof. José Molfino y el Ing. Agr. Emilio A. Coni (Alonso, 2000).

Usos etnomedicinales

Las hojas (y a veces las flores) en decocción (2 g/taza) se emplean popularmente como sedantes e hipnóticas. Hieronymus (1882) señaló el uso de las hojas también como astringente. La decocción de las flores se utiliza para el tratamiento de problemas respiratorios tales como tos, catarro, bronquitis, etc., con las cuales suelen preparar un jarabe emoliente. En Hernández (provincia de Buenos Aires) utilizan las ramas y hojas en decocción para el lavado de la cabeza y para combatir la caspa (Pochettino *et al.*, 1997). Martínez Crovetto (1964) señala el empleo de la corteza como astringente, hemostático y cicatrizante. También emplean la decocción de la corteza como antihemorroidal y en lavajes vaginales en casos de candidiasis. Por último, en forma de gargarismos (20 g/litro) en casos de amigdalitis y anginas.

Otros usos

Su madera liviana, porosa y poco duradera, es empleada para la fabricación de tarugos, molduras, tallas, balsas, ruedas, etc. Muy usado como ornamental. De las flores se obtiene una especie de tintura roja empleada en la industria textil (Lahitte *et al.*, 1999).

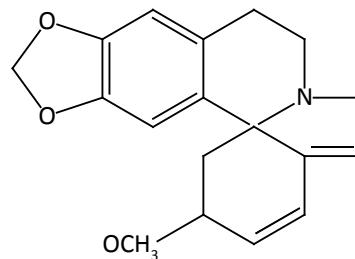
Constitución química

Hojas: triterpenos, un fitoesteroide (junto a su glucósido) y flavonoides (Huang y Liu, 1997). Barton *et al.* (1968) identificaron el alcaloide *eritratinona*. En las hojas del cultivar “Maruba Deiko” fueron aisladas las bases fenólicas *nor-orientalina*, *eribidina* y una no fenólica *eritalina* (Ito *et al.*, 1973). Posteriormente se aisló el alcaloide *cristamidina*, separándose seis bases ya conocidas: las tres antes mencionadas más *eritrinina*, *erisodina* y *eritrosina* (Ito *et al.*, 1976). En los tallos foliáceos se detectaron saponinas (Domínguez, 1928).

Semillas: La presencia de alcaloides en las semillas del género *Erythrina* sería una constante en casi el 40% de las especies (Villar del Fresno, 1999). De las semillas se aislaron los alcaloides *erisonina*, *erisopina*, *erisovina*, *eridodina*, *eritracina*, *eritalina*, *eritramina*, *eritratina* e *hipaforina* (Deulofeu *et al.*, 1947; Orekhov, 1955). Recientemente se reportó el aislamiento de una *lectina* dividida dos subunidades, como así también de *concanavalina A* (*aglutinina*).

Raíz: En la corteza de raíz se identificó el pterocarpeno *ericristagalina* y las bases no fenólicas *eritriñana*, *eritratina* y *eritalina* (Ito *et al.*, 1973).

Tallo: De la corteza del tallo se aisló la *ericristina*. Ozawa *et al.* (2010) aislaron dos nuevos alcaloides, las *cristaninas A* y *B*. Se reportó la presencia de los isoflavonoides *coumestrol*, *genisteína*, y *daidzeína* en ramas infectadas con *Phomopsis* sp. (Redko *et al.*, 2007).



eritalina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Por ahora son escasos los estudios farmacológicos realizados con esta especie, destacando principalmente aquellos que intentan corroborar sus usos populares, como ser la actividad hipnosedante y antiinflamatoria.

Actividad antimicrobiana: Distintos extractos de corteza del tallo y raíz demostraron actividad antimicrobiana contra *Mycobacterium smegmatis* y *Staphylococcus aureus*. En dicha acción estarían involucrados los pterocarpenos *ericristagalina* y *ericristina*. En otros ensayos de actividad antimicrobiana sobre gérmenes Gram (-) y (+) se detectó un halo de inhibición promedio poco significativo en comparación a otras especies estudiadas (Amani *et al.*, 1997). Los isoflavonoides *coumestrol*, *genisteína*, y *daidzeína* mostraron actividad *in vitro* frente a *Bacillus brevis* ($\text{MIC} = 16.3, 64.8$ y 137.8 microM respectivamente) (Redko *et al.*, 2007). Se pudo identificar una lactona denominada *phomol*, la cual fue aislada del hongo *Phomopsis sp.* que normalmente crece sobre troncos del *seibo*. Dicho compuesto demostró poseer actividad antifúngica y antibacteriana *in vitro* (Weber *et al.*, 2004). El extracto metanólico de la corteza de *seibo* presentó actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Vivot *et al.*, 2006) y actividad antifúngica (junto al extracto diclorometano) frente a *Candida albicans* y *C. krusei* (Vivot *et al.*, 2007).

Actividad sobre el sistema nervioso central: Extractos y fracciones purificadas de las hojas de *seibo* demostraron un efecto depresor de la actividad motora espontánea en ratones del orden del 80%, en dosis de 30 mg/k vía i.p. (Etcheberry *et al.*, 2002). La actividad sedante ha sido descripta en varias especies del género *Erythrina* y estaría relacionada a la presencia de alcaloides de núcleo isoquinoleínico (Ito *et al.*, 1976).

Actividad analgésica - antiinflamatoria: El extracto acuoso de las hojas, en dosis de 500 mg/k, produjo un efecto analgésico significativo medido por el test de *ácido acético* en ratones. El efecto fue máximo con dosis de 1.000 mg/k logrando un efecto antinociceptivo del 53%. En el test de *formalina*, con la dosis de 500 mg/k no se produjo inhibición de la fase 1 (dolor neurogénico sensible a los *opioides*) ni de la fase 2 (dolor de tipo inflamatorio). En cambio, con la dosis de 1.000 mg/k se observó una inhibición del 64,58% en la fase 2. Vale la pena señalar que los *alcaloides* en el extracto acuoso podrían estar ausentes o a muy bajas concentraciones (Miño *et al.*, 2002).

En un estudio relacionado (Fischer *et al.*, 2007) se observó que el extracto (10 mg/kg i.p.) inhibe en un 48% las contracciones abdominales en ratas en forma dosis-dependiente, con una IC_{50} entre 9 y 14 mg/kg. Administrado por vía oral, el extracto arrojó un valor de $\text{IC}_{50} = 35 \text{ mg/kg}$, mientras que una de las fracciones mostró una $\text{IC}_{50} = 3 \text{ mg/kg}$, una actividad siete veces mayor a la observada en las drogas utilizadas como referencia (*ácido acetil-salicílico* y *acetominofeno*). También se observó actividad analgésica en el test de *formalina*. El análisis de la fracción más activa indica que estaría compuesta en su mayoría por terpenos.

En cuanto a la actividad antiinflamatoria, el extracto diclorometánico de las hojas mostró efectos significativos a las 3 horas de suministrado a ratones, con un 51% de inhibición (respecto al grupo control). En el edema de oreja de ratón, ambos extractos (ricos en *alcaloides*) mostraron una respuesta antiinflamatoria significativa, aunque algo más marcada con el extracto diclorometánico (72.5% de inhibición de edema). Para el modelo antiinflamatorio ensayado, se dedujo que existe una buena correlación entre las dosis utilizadas en el test y las dosis empleadas en la clínica (Miño *et al.*, 2002).

Otro estudio que validó el efecto antiinflamatorio del extracto diclorometánico de las ramas, demostró que la actividad se centra en una disminución de la producción de TNF-alfa en macrófagos activados por lipopolisacáridos (Redko *et al.*, 2009). La lactona *phomol* aislada del hongo *Phomopsis sp.* (parasitante de *seibo*) demostró poseer actividad antiinflamatoria significativa en el test de edema auricular en ratón inducido por sustancias químicas (Weber *et al.*, 2004).

Otras acciones de interés: Las semillas presentan alcaloides con marcadas propiedades curarizantes, generando bloqueo neuromuscular y relajación del músculo liso. En cobayos y ratas la dosis curarizante determina en el animal la muerte por parálisis frénica (el diafragma no responde a las excitaciones del nervio frénico), cianosis y convulsiones (Ciccardo y Hug, 1937; Villar del Fresno A., 1999). La lectina presente en *E. crista-galli* ha sido empleada para el aislamiento de linfocitos *natural killer*, presentando a su vez actividad mitogénica sobre linfocitos T, aunque no sobre los B (Gupta *et al.*, 1994). Extractos crudos de partes aéreas demostraron citotoxicidad sobre el crecimiento de agallas en corona en el test del disco de papa (Mongelli *et al.*, 2000).

Toxicología - Efectos adversos

Las semillas resultan tóxicas en virtud de su contenido en alcaloides. Los primeros estudios realizados en Argentina por Ciccardo y Hug (1937) determina-

ron una dosis mínima mortal (cobayos) entre 0,05-0,1 cc de extracto de semilla (vía subcutánea) por cada 100 g de peso. En ratas (vía i.p.) alcanza a 2-3 cc de extracto por 100 g. En perros se observó también muerte por parálisis frénica. En batracios y mamíferos el nervio vago es totalmente paralizado por el extracto. No se han señalado intoxicaciones en el ganado que consume órganos vegetativos o semillas, aunque no habría que descartar esa posibilidad (Ragonese y Milano, 1984).

Los estudios de toxicidad oral de las hojas de seibo en ratas demostraron la ausencia de toxicidad tanto para el extracto metanólico de infusión alcalina, como para la infusión. La dosis administrada (sonda orogástrica, monodosis) alcanzó 2.000 mg/k (Etcheberry *et al.*, 2004).

Contraindicaciones

Al no existir en la literatura consultada estudios so-

bre el empleo (hojas y flores) en edad gestacional, no se aconseja su uso durante el embarazo y lactancia. Extractos elaborados con las semillas están totalmente contraindicados en dichas circunstancias y en cualquier otro uso medicinal.

Interacciones medicamentosas

El efecto depresor central demostrado en animales de laboratorio por las hojas del *seibo* podrían actuar en forma sinérgica ante los efectos sedantes de algunos psicofármacos.

Formas galénicas

Decocción: Corteza (40-50 g/l) para uso externo, como antihemorroidal y lavajes vaginales. Las hojas y a veces las flores (2 g/taza). Tomar 2 tazas diarias.

Gargarismos: 20 g/l. En casos de amigdalitis y anginas, dos veces al día.

Referencias

- Abedini W, Ruscitti M. Aplicación de biotecnología vegetal para propagar una especie nativa de uso medicinal. WOCMAP II. 10-15 nov 1997. Mendoza, Argentina, 1997. Abstract P-210.
- Almeida E. Plantas Medicinais Brasileiras: Conhecimentos Populares e Científicos. São Paulo: Hemus, 1993.
- Alonso J. Monografía del seibo (*Erythrina crista-galli* L.) Fitociencia. 1999; 3: 40-42
- Amani S, Isla M, Vattuone M, Poch M, Sampietro A. Estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bienestar de la Humanidad. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-364.
- Barton D, James R, Kirby G, Turner D, Widdoson D. The structure and biosynthesis of *Erythrina* alkaloids. J Chem Soc. (C). 1968; 1529-1537.
- Ciccardo V, Hug E. Acción curarizante del extracto de ceibo (*Erythrina crista-galli* L.). Rev Soc Arg Biol. 1937; 13: 121-129.
- Deulofeu V, Labriola R, Hug E, Fondovila M, Kaufmann A. Studies on argentine plants. VIII. The alkaloids of *Erythrina crista-galli*. Cromatographic separation of erythranine and erysodine. J Org Chem. 1947; 12: 486-489.
- Dobrizhoffer M. *Historia de Abipónibus*. Viena, 1784. Resistencia (Chaco): Facultad de Humanidades de la Univ. Nacional del Noreste, 1967; (1): 448-486.
- Domínguez J. Contribuciones a la materia médica argentina. Vol 1. Buenos Aires. Casa Peuser, 1928.
- Etcheberry S, Vázquez A, Heinzen H. Actividad farmacológica y estudio fitoquímico de extractos de *Erythrina crista-galli*. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 may 2002. Abstract P-13.
- Etcheberry S, Vázquez A, Heinzen H. Validación del uso medicinal de *Erythrina crista-galli* L. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004.
- Fischer L, Leitão R, Etcheverry S, de Campos-Buzzi F, *et al.* Analgesic properties of extracts and fractions from *Erythrina crista-galli* (Fabaceae) leaves. Nat Prod Res. 2007; 21: 759-66.
- Gupta D, Arango R, Sharon N, Brewer C. Differences in the cross-linking activities of native and recombinant *Erythrina corallodendron* lectin with asiabofetuin. Biochemistry. 1994; 33: 2503-2508
- Hieronymus J (1882) *Plantae Diaphoricae Florae Argentineae*. Bs. Aires, Argentina.
- Huang K, Liou L. Constituents of *Erythrina cristagalli*. Chin Pharm J. 1997; 49: 305-314.
- Ito K, Furukawa H, Haruna M, Ito M. Studies on the *Erythrina* alkaloids. V. Alkaloid of *Erythrina crista-galli* (L.) cv Maruba Deiko. Yakugaku Zasshi 1973; 93: 1674-1678.
- Ito K, Haruna M, Jinno Y, Furukawa H. Studies on the *Erythrina* alkaloids. XI. Structure a new alkaloid cristamidine. Chem Pharm Bull. 1976; 24: 52-55.
- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.

- Martínez Crovetto R. Estudios Etnobotánicos. I. Nombres de Plantas y su Utilidad, Segundo los Indios Tobas del Este del Chaco. Bonplandia. 1964; 2: 1-23.
- Miño J, Gorzalczany S, Moscatelli V, Ferraro G, et al. Actividad antinociceptiva y antiinflamatoria de *Erythrina crista-galli* L. (seibo). Acta Farm Bonaer. 2002; 21: 93-98.
- Mongelli E, Pampuro S, Coussio J, Salomón H, Ciccia G. Cytotoxic and DNA interaction activities of extracts from medicinal plants used in Argentina. J Ethnopharmacol. 2000; 71: 145-151.
- Nakagaki T, Shibuya Y, Kouzuma Y et al. Inhibitory potency of *Erythrina variegata* proteinase inhibitors toward serine proteinases in the blood coagulation and fibrinolytic systems. Biosci Biotechnol Biochem. 1996; 60: 1383-1385.
- Ohba H, Nishikawa M, Kimura M et al. Cytotoxicity induced by *Erythrina variegata* serine proteinase inhibitors in tumor hematopoietic stem cell lines. Biosci Biotechnol Biochem. 1998; 62: 1166-1170.
- Orekhov A. Chemistry of Alkaloids. Akademia Nauk. 2 ed. Moscú, 1955.
- Ozawa M, Kawamata S, Etoh T, Hayashi M, et al. Structures of new Erythrinan alkaloids and nitric oxide production inhibitors from *Erythrina crista-galli*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2010; 58: 1119-22.
- Pochettino M, Martínez M, Itten B, Zucaro M. Las plantas medicinales como recurso terapéutico en una población urbana. Estudio etnobotánico en Hernández, partido de La Plata, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Parodiana. 1997; 10: 141-152.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. Vegetales y sustancias tóxicas de la flora argentina. 2 ed. Buenos Aires: Acme, 1984; 160-161.
- Redko F, Clavin M, Weber D, Ranea F, et al. Antimicrobial isoflavonoids from *Erythrina crista galli* infected with *Phomopsis* sp. Z Naturforsch C. 2007; 62: 164-8.
- Redko F, Cela E, Urdaniz F, Weill F, et al. Actividad antiinflamatoria del extracto diclorometánico de *E. crista galli*. C-21. II Reunión de Biotecnología Aplicada a Plantas Medicinales y Aromáticas. Punilla, Córdoba. 2-4 dic 2009.
- Sánchez de Lorenzo Cáceres J. Las especies del género *Erythrina* cultivadas en España. 1998 ; Parjap 10: 33-35.
- Schultes R, Hofmann A. Plantas de los dioses. Orígenes del uso de los alucinógenos. México DF: Fondo de Cultura Económica de México, 1989.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. 1 ed. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Van Wyk B, Van Wick P. Field Guide to Trees of Southern Africa. 2 ed. Johannesburg (South Africa): Struik, 1998.
- Villar del Fresno A (Ed.). Farmacognosia general. Madrid: Síntesis, 1999.
- Vivot E, Muñoz J, Herrero I, Dragán A, Sequin C. Antimicrobial activity of dichloromethane extracts of eleven plants of the flora argentina. Pharmacologyonline. 2006; 3: 845-849.
- Vivot E, Herrero I, Sánchez C, Sequin C. Detección de actividad antifúngicas in vitro de extractos vegetales en candidiasis. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007. P-138.
- Weber D, Sternér O, Anke T, Gorzalczany S, et al. Phomol, a new antiinflammatory metabolite from an endophyte of the medicinal plant *Erythrina crista-galli*. J Antibiot (Tokyo). 2004; 57: 559-563.

Sen de campo

Nombre Científico: *Senna corymbosa* (Lam.) Irwin et Barneby.

Sinonimia: *Cassia corymbosa* Lam.; *C. crassifolia* Ortega; *C. falcata* Dum.-Cours.; *Chamaefistula corymbosa* (Lam.) G. Don.; *Adipera corymbosa* (Lam.) Britton & Rose.

Familia: Leguminosae.

Nombres populares:

Español: *sen de campo, sen de monte, caña fistula, mata negra, rama negra.*

Portugués: *fedegoso, sene-do-campo, sena-do-mato, canafistula da mata, mangerioba.*

Inglés: *flowery senna.*



Resumen

El *sen de campo* (*Senna corymbosa* – Leguminosas) es una planta que crece en lugares húmedos del centro y noreste del país, siendo empleada principalmente como laxante por vía interna. La presencia de antraquinonas en hojas y frutos justificaría este uso, aunque para ello deberán tomarse los mismos recaudos y contraindicaciones establecidos para los folíolos del *sen común* (*Cassia alexandrina L.*).

Summary

Flowery senna (*Senna corymbosa* – Leguminosae) is a widespread species that grows throughout the Central and Northeastern regions of Argentina. Mostly used as a laxative agent, the presence of antraquinones in the leaves and fruits could justify this medicinal use. However, and as in the case of common senna (*Cassia alexandrina L.*) certain precautions should be taken into account due to the potential toxicity of this species.

Descripción botánica

Arbusto de hasta 5 metros de alto, provisto de ramas oscuras y cilíndricas; hojas alternas, paripinnadas, compuestas de 2-3 pares de folíolos oblongo-lanceolados, de hasta 5 cm de largo por 1 cm de ancho, glabros, membranosos, verdes en la cara superior y verde pálido en la cara inferior, con una glándula dispuesta sobre el raquis a la altura de la inserción de los foliolos. Flores amarillas, de unos 2 cm de largo, hermafroditas, diclamídeas, ligeramente zigomorfas, con nervios rojizos, agrupadas en una inflorescencia paniculado-corimbosa. El fruto es una vaina cilíndrica, pendulosa, de 4,5-12 cm de largo por 0.8 cm de diámetro, con muchas semillas en su interior. La floración ocurre en verano y la fructificación en otoño (Gupta, 1995; Lahitte *et al.*, 1998).

gentina (centro y noreste) y Uruguay. Crece preferentemente sobre lugares húmedos, ambientes costeros y talares. (Gupta, 1995; Lahitte *et al.*, 1998).

Agrotecnología del cultivo

La especie se cultiva en el Brasil como ornamental. Se propaga por semillas y en verano por esquejes. Requiere de suelos bien drenados, ligeramente fértiles, ácidos, neutros o alcalinos. La poda conviene realizarla a finales del invierno.

Parte utilizada

Las hojas.

Adulterantes

En Argentina se conoce con el nombre de *caña fistula* a la especie *Senna bicapsularis*, la cual tiene propiedades medicinales similares y con la cual pueden existir confusiones (Andersen *et al.*, 1997). En Brasil, *S. corymbosa* suele ser adulterante de *S. alexandrina*, conocida como *sen de la India* o *sen de Alejandría* (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

Distribución geográfica - Ecología

El género comprende unas 260 especies pertenecientes a zonas cálidas, en su mayoría americanas. La especie es nativa del sur de Brasil (Minas Gerais, San Pablo y Río Grande del Sur), extendiéndose hasta Ar-

Historia

El término *Senna* proviene del latín, y hace referencia al nombre acuñado a las especies de este género. También se ha citado que *sen* derivaría de *sen-nar*, nombre asignado a las especies que habitaban el curso inferior del río Nilo. Para otros derivaría del árabe *sanar*, citando las palabras de Mahoma “*Procuraos de sen, ya que será para vosotros remedio para todo mal, con excepción de la muerte*” (Alonso, 2004). En tanto *corymbosa* significa “provista de címbos”, derivando del latín *corymbus*, nombre con el cual se conocía antiguamente a la inflorescencia de la *hiedra* (Lahitte et al., 1998).

Usos etnomedicinales

En Brasil le confieren propiedades eupépticas, febrífugas, diuréticas, antiparasitarias, abortivas y laxantes. Mors et al. (2000) mencionan las propiedades laxantes de las hojas y brácteas, mientras que las semillas tostadas en polvo se mezclarían con café para obtener los mismos resultados. También se menciona su utilidad en infecciones urinarias, gonorrhea, dismenorrea, trastornos hepáticos y erisipela (Gupta, 1995). Las semillas tendrían propiedades hipoglucemiantes. En Argentina se emplea tradicionalmente la decocción o infusión de hojas como laxante. La decocción de las semillas o corteza también tendrían las mismas propiedades (Bandoni et al., 1975). En nuestro país también se la considera antimarialaria y febrífuga (Dimitri y Rial Alberti, 1954). En Uruguay emplean las hojas como laxante, y por vía externa (cataplasma) como emoliente (Alonso Paz et al., 1992).

Constitución química

Hojas y frutos: se aislaron glucósidos antraquinónicos (López de Ruiz et al., 1997; Matos et al., 1986), naftoquinonas, alcaloides, antocianidinas, flavonoides (*quercetina* y *kempferol*), triterpenoides, com-

puestos fenólicos y aminas (Bandoni et al., 1972; Costa y Cairoli, 1958; Torck, 1976). En la fracción soluble en éter de petróleo de los frutos se han aislado ácidos grasos y cumarinas (López de Ruiz et al., 1994).

Semillas: Se reportó la presencia de un alcaloide no identificado (Willamán et al., 1970).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Los estudios realizados en esta especie son muy escasos. La decocción de la raíz (5 g/100 ml) demostró efectos cólicos intensos y aborto en animales (Alice et al., 1991; Uphof, 1968). Las *antraquinonas* poseen efectos laxantes en humanos (Alonso, 2004).

Toxicología - Efectos adversos

El efecto purgante que produce su consumo genera malestar intestinal. En dosis elevadas las *antraquinonas* han demostrado producir nefrotoxicidad. En algunas personas sensibles pueden generar hipokalemia y dolores cólicos abdominales. A su vez, las *antraquinonas* pueden alterar el color de la orina o producir una pigmentación oscura en la mucosa colónica debido a su uso prolongado (Alonso, 2004). El extracto acuoso de *S. corymbosa* demostró mutagenicidad en el test sobre *Salmonella TA-100* con y sin metabolización. En tanto sobre *Salmonella T-98* la mutagenicidad se desarrolló después de la metabolización (De Sa Ferreira et al., 1999).

Contraindicaciones

No administrar durante el embarazo, lactancia y niños menores de 4 años.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 1%, a partir de las hojas (Alonso Paz et al., 1992).

Referencias

- Alice C, Vargas V, Silva G, De Siqueira N, Henriques A. Screening of plants used in South Brazilian folk medicine. *J Ethnopharmacol.* 1991; 35: 165-171.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos. Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo (Uruguay): Fin de Siglo, 1992.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la provincia de San Luis. *Anales de Saipa.* 1997; 15: 217-227.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine medicinal plants. I. Folklore and phytochemical screening. *Lloydia.* 1972; 35: 69-80.
- Costa J, Cairoli E. Sobre la composición química de la “rama negra” *Cassia corymbosa* Lam. Montevideo (Uruguay): Cátedra Farmacognosia, Facultad de Química y Farmacia, 1958; 10: 1-8.
- De Sa Ferreira I, Ferrao Vargas V. Mutagenicity of medicinal plant extracts in Salmonella/microsome assay. *Phytotherapy Res.* 1999; 13: 397-400.
- Dimitri M, Rial Alberti F. Las especies del género *Cassia* cultivadas en Argentina. *Rev Invest Agr.* 1954; 8: 5-34.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá, CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- López de Ruiz R, Fusco M, Sosa A, Ruiz S. Isolamento de geninas antraquinónicas em planta total de “mastuerzo” (*Coronopus dydimus* Sm Brassicaceae) e em frutos de “Sen del Campo” (*Cassia corymbosa* Lam. Fabaceae). *Revista Brasileira de Farmacia* 1997; 78: 11-12.
- López de Ruiz R, Fusco M, Sosa A, Rapisarda M, et al. Determinación de ácidos grasos y aislamiento de cumarinas en la fracción soluble en éter de petróleo de los frutos de *Cassia Corymbosa* Lam. *Acta Farm Bonaerense* 1994; 13: 119-122.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.
- Matos F, Silva M, Parente J. Distribuição de antraquinonas em espécies nordestinas dos géneros Cassia, Senna e Chamaecrita. IX Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Núcleo de pesquisas de produtos naturais. Centro Cs. Saúde. UFRJ. Río de Janeiro, Brasil. 10-13 Mai 1986. Abstract P-97.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Torck M. Revue de phytochimie: les flavonoides des Legumineuses. *Fitoterapia.* 1976; 47: 195.
- Uphof J. *Dictionary of Economic Plants.* 2 ed. Minnesota (EE.UU). J Cramer (Ed.), 1968.
- Willamán J, Hui Lin L. Alkaloid bearing plants and their contained alkaloids. *Lloydia.* 1970; 33 (3A): 170.

Sombra de toro

Nombre Científico: *Jodina rhombifolia* (Hook. et Arn) Reiss.

Sinonimia: *Celastrum rhombifolius* Hook. & Arn.; *Jodina bonariensis* (DC.) Kuntze; *J. cuneifolia* Miers.; *J. ruscifolia* Hook & Arn.

Familia: Santalaceae.

Nombres populares:

Español: *sombra de toro, quebracho flojo, peje, quirilín, quebrachillo, quinchilín, sangre de toro.*

Portugués: *cancrosa, erva cancrosa, cancerosa, sombra-de-touro.*

Otros: *pachahua* (mapuche).



Resumen

A pesar de que *Jodina rhombifolia* (Santaláceas) es una planta medicinal muy empleada tanto en nuestro territorio como en el sur de Brasil, no existen investigaciones químicas acerca de los principios activos constituyentes de sus partes aéreas y corteza. Apenas se han desarrollado un par de trabajos en el área antimicrobiana y antiinflamatoria, que requieren mayor profundización a futuro.

Summary

In spite of the fact that *Jodina rhombifolia* (Santalaceae) is a very common medicinal plant used in Argentina and Southern Brazil, there are no phytochemical studies for the aerial parts of bark of sombra de toro. Some preliminary pharmacological investigations have focused on the antimicrobial and antiinflammatory activity.

Descripción botánica

Árbol de 2-5 metros de altura; muy ramoso, cubierto de hojas alternas, romboidales, de 3-6 cm de longitud por 2-3 cm de ancho, brevemente pecioladas, coriáceas, borde entero, con una espina apical pronunciada ubicada en la terminación de la nervadura central, y dos espinas más pequeñas ubicadas en los otros dos ángulos; flores perfumadas, en número de 7-8, reunidas en cimas axilares casi sésiles, pubescentes, amarillentas, conformando glomérulos, protegidas en su base por brácteas pubescentes y carnosas, perigonio acampanado, grueso, dividido en 5 tépalos peltados que recubre en la parte inferior, al receptáculo. Estambres en número de 5, opuestos a los tépalos y casi cubiertos por un abundante mechón de pelos, ovario unilocular, piriforme, con estilo alargado, cilíndrico, estigma achatado con borde ligeramente ondeado. Fruto capsular, globoso, arrugado, de 1 cm de diámetro y color rojizo. En la provincia de Córdoba florece a partir del mes de agosto y fructifica a partir de noviembre. Más hacia el norte de Argentina (Tucumán), florece a partir de mayo/junio y fructifica en primavera. (Cabrera, 1967; Lahitte *et al.*, 1998).

Distribución geográfica - Ecología

Es la especie más difundida de la familia. La planta crece en Sudamérica, comprendiendo los territorios de Argentina (desde Chaco a Río Negro, incluyendo Buenos Aires e isla Martín García), sur de Brasil (especialmente Rio Grande do Sul), Uruguay, Bolivia y Paraguay. Es elemento formador del monte, generando bosques ralos, aunque no es infrecuente en los bosques ribereños de la provincia de Buenos Aires e isla Martín García (Ratera y Ratera, 1980; Lahitte *et al.*, 1998). En Tucumán abunda en el Parque Chaqueño y también en el Monte (Herbotecnia, 2005). En Brasil se encuentra en peligro de extinción (Bobrowski *et al.*, 2004).

Agrotecnología del cultivo

Esta especie es aprovechada a partir de la recolección de ejemplares que crecen silvestres, de ahí que no se haya sistematizado su cultivo (Herbotecnia, 2005). La planta se multiplica por semillas, siendo de crecimiento lento. Suele tener un comportamiento hemiparasítico en la juventud, asentando en la provincia de Buenos Aires especialmente sobre

talas (*Celtis tala* ó *C. spinosa*), mientras que en la provincia de La Pampa lo hace sobre el caldén (*Prosopis caldenia*). (Cabrera, 1967; Lahitte et al., 1999).

Parte utilizada

Se menciona el empleo de las hojas y la corteza, principalmente.

Adulteraciones

No se han reportado. Por el contrario, esta planta suele ser adulterante de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) y de la congorosa (*Maytenus ilicifolia* Mart.). (Bobrowski et al., 2004).

Historia

Hieronymus señalaba a fines del siglo XIX el empleo de esta planta como antivenérea, antidesentérica y digestiva. A su vez, expresaba: "... de la fruta se extrae un aceite con el que los campesinos curan los bubones y las llagas venéreas. Las hojas y los tallos se dan en infusión para los constipados" (Hieronymus, 1882). La denominación popular "sombra de toro" hace alusión a la protección que brinda este árbol a los vacunos durante el período invernal, especialmente cuando otros árboles han perdido su follaje. El otro nombre vernáculo "sangre de toro" posiblemente sea una deformación de sombra de toro. Su hábito semiparásito sobre otros árboles ha hecho que se le conozca en Brasil, con el nombre de *cancro* = cáncer.

Usos etnomedicinales

La infusión de las hojas se emplea popularmente como antiasmática, digestiva, hepatoprotectora y como antialcohólica (para producir rechazo en personas alcohólicas). La decocción de la corteza se utiliza en casos de disentería, **diarreas** y enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio. El jugo del fruto, en aplicación externa, se recomienda para la cura de heridas y lesiones venéreas (Lahitte, 1999; Ratera y Ratera, 1980). En Brasil, el polvo torrado de las hojas es aplicado sobre úlceras crónicas y heridas infectadas (Lorenzi y Abreu Matos, 2002; Mors et al., 2000). Mors et al (2000) también mencionan su uso interno en el tratamiento de afecciones gástricas y resfrios. La decocción de la corteza es astriniente, y usada en el tratamiento de la disentería.

Otros usos

Se recomienda su cultivo como ornamental. El fruto es comestible. La madera se emplea en construcciones rústicas y en la fabricación de yugos y ejes de carreta (Lahitte et al., 1999). También sirve para elaborar varas de techo de paja y limpiar arneses de cuero crudo (Boelcke, 1989).

Constitución química

Por ahora ha sido muy poco estudiada desde el punto de vista de la composición química de sus partes constituyentes. A continuación se resume la información existente:

Semillas: Ácidos grasos acetilénicos, entre ellos los ácidos 9-hidroxi-esteárico y 9,10-epoxiesteárico (Hopkins et al., 1969; Spitzer et al., 1994).

Hoja: compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, gomas, mucílagos, alcaloides, y compuestos esteroidales (Lucero et al., 2007).

Planta entera: Se descartó la presencia de antraquinonas (Chifa y Ricciardi, 1999).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son pocas las investigaciones llevadas a cabo con esta especie. La decocción y la tintura de las partes aéreas demostraron efectos antimicrobianos *in vitro* frente a bacterias Gram positivas (Soberón et al., 2004). Un extracto purificado en compuestos fenólicos de las partes aéreas, en concentración de 50 mg/ml, demostró inhibir la formación del biofilm por parte de *Staphylococcus epidermidis*. Recorremos que esta bacteria es un *estafilococo coagulasa negativo* capaz de producir un expolisacárido o biofilm, que le permite adherirse a superficie inertes como catéteres, prótesis e implantes, con una alta capacidad de resistencia antimicrobiana. De esta forma genera problemas graves de infecciones intrahospitalarias (Lizarraga et al., 2005).

El extracto acuoso obtenido a partir de la decocción de las hojas secas y trituradas, administrado por vía oral e intraperitoneal en cobayos, demostró un efecto antiinflamatorio significativo en el test de inducción de peritonitis por *carragenina*. Este test convalida la migración leucocitaria a la cavidad peritoneal, en presencia de un agente inflamatorio. Los resultados observados fueron superiores al demostrado por la sustancia control, *dexametasona* (Campos et al., 2004). También se señaló actividad antioxidante para esta especie al impedir la actividad sobre el daño al ADN del radical libre *ter-butil-hydroperoxide* (Vattuone et al., 2004). Continuando con la actividad antiinflamatoria, se realizó un ensayo con los extractos alcohólico y alcaloidal de *J. rhombifolia*, donde se demostró, en ambos casos, inhibición sobre la producción de *óxido nítrico* de manera dosis-dependiente (Lucero et. Al, 2007). Por último, el extracto metanólico de las hojas demostró efectos citotóxicos frente a la línea tumoral de mama MCF7, siendo la IC50 = 0,034 mg/ml (Galli et al., 2006).

Toxicología - Efectos adversos

Su consumo en forma de infusión, decocción o tintura no ha reportado efectos adversos o tóxicos. Un estudio de mutagenicidad realizado en Brasil utilizando el test de Ames, arrojó resultados negativos (Vargas *et al.*, 1991).

Contraindicaciones

No hay referencias. En base a la falta de datos sobre inocuidad de esta especie durante su uso oral en el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribirla en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

Infusión: Al 5% (hojas, u hojas y ramas). Tomar 2-3 tazas al día.

Decocción: Corteza al 5%, como astringente en casos de disentería.

Curiosidades

En el sur de Mendoza, cerca de Punta del Agua, próximo a Santa Isabel, existe un lugar llamado “Los Pejecitos” mientras que en San Luis, cercano a Unión, hay un paraje llamado “Los Pejes”. Todos nombres vernáculos que hacen referencia a la abundancia de este árbol en dichos lugares.

Referencias

- Bobrowski V, Rocha C, Vargas D, Dode L, *et al.* Avalidação e uso de cancorosa na comunidade acadêmica da Universidade Federal de Pelotas – RS. Congresso Ibero-Americano de Plantas Medicinais. IIIa. Jornada de Fitoterapia do Rio de Janeiro, Brasil. 20-23 Maio 2004. Abstrac P-15.
- Boelcke O. Plantas vasculares de la Argentina. 2 reimpr. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1989.
- Cabrera A. *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. Tomo IV. Buenos Aires: INTA, 1967.
- Campos F, Beira F, Cruzeiro M, Freitag R, *et al.* Avaliação da atividade antiinflamatória da *Jodina rhombifolia* Hook et Arn. XII Congresso de Iniciação Científica. Universidade Federal de Pelotas. Faculdade de Ciencias Agrarias. Rio Grande do Sul, Brasil, 2004. Trabalho de apresentação.
- Chifa C, Ricciardi A. Antraquinonas en plantas empleadas en etnomedicina en el Chaco argentino. IX Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. 13-17 sept 1999. Gramado, RS, Brasil.
- Galli V, Grassmann A, Beira A, Del Pino F, Freitaj F. Avaliação da atividade citotóxica de extratos e frações de *Jodina rhombifolia* sobre linhagem celular MCF7. V Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Joinville, Brasil. 8-12 Maio 2006.
- Hopkins C, Chisholm M, Cody W. Fatty acid components of some Santalaceae seed oils. Phytochemistry. 1969; 8: 161-165.
- Hyeronimus J (1882) *Plantae Diaforicae Flora Argentinae*. Edit. Atlántida. Córdoba. *Bol. Acad. Nac. Cienc.* 4: 200-598.
- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1999.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, *et al.* Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lizarraga E, Allori C, Tereschuk M, Castillo M, Abdala L. Inhibición de biofilm de *Staphylococcus epidermidis* con extracto de *Jodina rhombifolia* Hook et Arn. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. Sao Paulo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudo da Flora, 2002.
- Lucero I, Saragusti A, Chiabrando G, Cabrera J, Ortega G. Caracterización fitoquímica y validación biológica de *Jodina rhombifolia*. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-229. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 148.
- Soberón J, Quiroga E, Vattuone M. Antimicrobial activity of Argentine Plants. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Rio de Janeiro, Brasil. 20-23 Maio 2004. Abstract FT-21.
- Spitzer V, Bordignon S de, Schenkel E, Max F. Identification of nine acetylenic fatty acids, 9-hydroxystearic acid and 9,10-epoxystearic acid in the seed oil of *Jodina rhombifolia* Hook. *Ern. J Am Oil Chem Soc.* 1994; 71: 1343-1348.
- Vargas V, Guidobono R, Henriques J. Genotoxicity of plant extracts. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991; 86 Suppl 2: 67-70.
- Vattuone M, Jaime G, Soberón J, Martínez Arriazu M, *et al.* Plants as a source of natural antimicrobial and antioxidant agents. *Biocell.* 2004; 29(1): 55-111.

Tala

Nombre Científico: *Celtis tala* Gill. ex Planch.

Sinonimia: *Celtis spinosa* Spreng.; *C. sellowiana* Miq.

Familia: Celtidaceae.

Nombres populares:

Español: *tala, talera, tala amarillo, tala churqui, tala trepadora.*

Portugués: *taleira, esporão de gallo, grão de gallo.*

Inglés: *hackberry tree.*

Guaraní: *yoasí guazú, yuasíi guasú, ivirá guasú.*



Resumen

Celtis tala (Celtidaceae) es una especie arbórea autóctona de la Argentina. Si bien la población le atribuye diversos usos medicinales a las hojas, en la actualidad existe muy poca información acerca de la actividad biológica y composición química de esta especie.

Summary

Celtis tala (Celtidaceae) is a native tree in Argentina. Although local people use the leaves for several medicinal purposes, to date there is very little pharmacological and phytochemical information for this species.

Descripción botánica

Árbol de mediano porte, ramoso, erecto, que puede alcanzar hasta 12 metros de alto. Presenta un ramaje zigzagueante que le da un aspecto tortuoso; espinas rectas, desiguales, a menudo germinadas; hojas caducas, cortamente pecioladas, ovado-lanceoladas, glabras o ligeramente pilosas, de bordes aserrados, con una longitud entre 0,8-4,5 cm. y 1-3 cm de ancho. Flores pequeñas, de color amarillento, dispuestas en glomérulos axilares; fruto druposo de color anaranjado o rojizo oscuro, ovoidal, casi sésil, con una semilla en su interior. La floración ocurre en primavera y la fructificación entre verano y otoño (Cabrera, 1967; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Especie de Sudamérica (Bolivia, Paraguay, Brasil, Uruguay y Argentina). En nuestro país tiene una amplia distribución (noreste, centro y noroeste), muy frecuente en la provincia de Buenos Aires y la isla Martín García, siendo común en sabanas y bosques xerófilos. Tiende a formar *talares* no muy extensos en suelos calcáreos (preferentemente sobre depósitos de conchilla o conglomerados de tosca) y en zonas de médanos muertos. Frecuente en la barranca paranaense hasta la ribera platense, y desde

la costa atlántica hasta la laguna de mar Chiquita. También se observan ejemplares silvestres en el partido de Pergamino (Cabrera, 1967).

Agrotecnología de cultivo

La especie es cultivada como forestal y ornamental. Se multiplica por semillas y su crecimiento es medio. (Lahitte *et al.*, 1999)

Adulterantes

No se han informado. Pueden existir confusiones con *Celtis pubescens* (H.B.K.) Spreng., también conocido como "tala" y con idénticas propiedades a nivel popular (Toursarkisian, 1980).

Usos etnomedicinales

Las hojas en infusión se recomiendan como eupéptico, antidiarreico, antimigrañoso y expectorante, en este último caso endulzando la infusión con miel (Ratera y Ratera, 1980). En Santiago del Estero se emplea la infusión de las hojas contra el meteorismo y resfriados. Por vía externa, las hojas trituradas en forma de cataplasma para cicatrizar heridas y llagas (Di Lullo, 1944). En casos de torcedura de empeine se suelen refregar las hojas sobre la piel. La decocción de las hojas se emplea como aperitivo-eupéptico (Lahitte *et al.*, 1999).

Otros usos

Los frutos son comestibles, principalmente por las aves. La madera es dura y pesada, siendo utilizada como leña para elaborar carbón, así como mangos para herramientas. La raíz se emplea con fines tinctóreos (Lahitte *et al.*, 1999).

Parte utilizada

Principalmente las hojas.

Historia

El nombre genérico *Celtis* deriva del griego, siendo un término empleado para referirse a especies del género *Lotus*. La denominación *tala* es un nombre vernáculo designado a este árbol desde el siglo XVI-II, aunque de significado dudoso. El carácter espinoso de sus ramas hizo que la pluma de José Hernández, en su *Martín Fierro*, aluda a ello: "...si hasta el gaucho más altivo, con más espinas que un tala, afloja estando en la mala..." (Lahitte *et al.*, 1999). Estas mismas espinas hacen que se le denomine en Brasil "espolón de gallo". Hieronymus (1882) hizo referencia a propiedades pectorales y estomáquicas de sus hojas, mientras que Lallemand (1894) señaló propiedades astringentes de las hojas para ser aplicadas en casos de diarrea. En ocasión de una epidemia de cólera en la provincia de Córdoba, la infusión de esta especie fue empleada con éxito (Venator, 1952).

Composición química

Tallos foliáceos: mucílago, peroxidases y pigmentos (Domínguez, 1928).

Corteza: taninos (Marzocca, 1997), ácido piroleñoso, alquitrán, carbón.(Quiroga *et al.*, 2004).

Hojas: El estudio preliminar de sus hojas revela ausencia de alcaloides, antraquinonas, glicósidos cianogenéticos, leucoantocianidinas y saponinas. Se reconoció la presencia de polisacáridos, ácidos fenólicos, atninos y un 0,23% de flavonoides totales (Marzocca, 1997; Vonka *et al.*, 2008).

En partes sin identificar: alcohol metílico, acetona y ácido acético (Quiroga *et al.*, 2004).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son escasos los estudios biológicos llevados a cabo con esta especie. El extracto metanólico de *C. spinosa* demostró poseer efectos citotóxicos en cultivos de hepatocarcinoma celular humano línea G-2. No obstante, dicha actividad resultó menor a la hallada en el extracto metanólico de *Schinus molle* (Ruffa *et al.*, 2002a). A nivel antimicrobiano, el extracto metanólico y la infusión de *C. spinosa* demostraron efectos inhibitorios sobre el mecanismo de replicación del virus de la diarrea bovina (BVDV). Sin embargo, a nivel viral no se hallaron resultados inhibitorios frente a *herpes simplex virus tipo 1* (HSV-1), *poliovirus-1*, *adenovirus serotipo 7*, y *virus de la estomatitis vesicular* (Ruffa *et al.*, 2002b). Extractos de *C. spinosa* obtenidos a partir de mezclas de tallo y hoja desecadas, utilizando metanol y soluciones hidroalcohólicas como solventes, y maceración como método extractivo, no demostraron actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. enteritidis*, *Salmonella flexneri*, *S. epidermidis* y *Candida albicans* (Jorda *et al.*, 2003).

Efectos adversos - Toxicidad

No existen referencias de toxicidad hasta la fecha.

Contraindicaciones

Se desconocen. Ante la falta de estudios que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se desaconseja su empleo en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Infusión: A partir de las hojas, al 1-2%.

Referencias

- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo III. Buenos Aires: Colección INTA, 1967; 9-10.
- Domínguez J. Contribución a la materia médica argentina. Museo Farmacol. Fac Cs Méd. Vol. 1. 1928; 433.
- Hieronymus J. (1882). *Plantae Diaforicae Flora Argentinae. Bol. Acad. Nac. Cs.* 4: 200-598.
- Jordá G, Kramer F, Jerke G, Amer L, et al. Efectos antimicrobianos de extractos crudos de “caroba” y “talera”. Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. Posadas, Misiones. 29-31 oct 2003. Abstract P-142.
- Lallement G. Ligeros apuntes de la flora puntana. Buenos Aires: La Agricultura, 1894.
- Quiroga E, Soberón J, Jaime G, Sampietro D, et al. Relevamiento de plantas etnomedicinales del NOA. IV Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines. Oviedo, Asturias. 5-7 nov 2004. Abstract P-137.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 149.
- Ruffa M, Ferraro G, Wagner M, Calcagno M, et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *J Ethnopharmacol.* 2002a; 79 (3): 335-339.
- Ruffa MJ, Perusina M, Alfonso V, Wagner ML, et al. Antiviral activity of *Petiveria alliacea* against the bovine viral diarrhea virus. *Cancer Chemotherapy.* 2002b; 48 (3): 144-147.
- Toursarkissian M. Plantas Medicinales de la República Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980; 130.
- Venator C. Flora Cordobesa. Plantas medicinales, aromáticas y tintóreas de la provincia de Córdoba. Córdoba: Flor del Inca, 1952; 213.
- Vonka C, Bela A, Aguado M, Núñez M, Chifa C. Advances in phytochemical study of *Celtis tala* Gillies ex Planch. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina, 2008.

Tapecué

Nombre Científico: *Acanthospermum australe* (Loefl.) O. Kze.

Sinonimia: *A. xanthoides* (H.B.K.) DC.; *Melampodium australe* Loefl.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *yerba de la oveja, abrojillo*.

Guarani: *tapecué, ñatehú, Ypé rupa*.

Portugués: *carrapicho rasteiro, carrapicho, carrapichinho, carrapicho-de-carneiro, espinho-de-cigano, amor-de-negro, picão-da-prata, marôto, mata-pasto*.

Inglés: *prostrate stabur, Paraguayan starburr*.



Resumen

Si bien se trata de una especie medicinal muy empleada con diversos propósitos en Sudamérica, la presencia de *Acanthospermum australe* (Asteraceae) es más marcada en la cuenca de Río de la Plata, más específicamente en Argentina, Paraguay, Uruguay y sur del Brasil. A pesar de su importancia en la medicina popular de la región, aún restan realizar mayor cantidad de trabajos que puedan generar una apertura a futuros ensayos clínicos. No obstante, los estudios antimaláricos y antifúngicos, así como las investigaciones preliminares en el área de oncología experimental, podrían constituirse en los principales fundamentos para iniciar en un futuro cercano los referidos ensayos clínicos.

Summary

Although *Acanthospermum australe* (Asteraceae) is a widely used medicinal plant throughout South America, its presence is rather stronger in the Plate River basin, more specifically in Argentina, Paraguay, Uruguay and Southern Brazil. *A. australe* has only been a subject of preliminary pharmacological studies that have focussed on its anti-malarial and antifungal activity. Research in the experimental oncology area has also yielded interesting results, suggesting that further clinical investigations could be of interest in the future.

Descripción botánica

Planta anual, con tallo decumbentes o ascendentes, ramificados, pubescentes; hojas opuestas, pecioladas, romboidales, de 1,3-4 cm de largo por 3,5 cm de ancho, con glándulas en ambas caras y margen dentado irregular; flores blanco-amarillentas agrupadas en capítulos pedunculados, solitarios, sitos en las axilas de las hojas y en los extremos de las ramitas. Las flores marginales presentan lígulas de 1 mm de largo. Aquenios envueltos por las brácteas persistentes del involucro conformando un fruto fusiforme, cubierto de cerdas ganchudas y rígidas muy adherentes. La floración ocurre entre verano y otoño (Gupta, 1995; Marzocca, 1997).

una distribución sudamericana, preferentemente ruderal, aunque puede crecer invadiendo algunos cultivos (tabaco, mandioca, algodón, frutales). En Argentina se la encuentra comúnmente en Entre Ríos, Corrientes y Buenos Aires. Prefiere suelos arenosos, húmedos o secos (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Propagación por semillas. Al tratarse de una planta invasora o dañina de otros cultivos, en la actualidad no se cultiva.

Parte utilizada

La recopilación de la información indica que se emplea preferentemente la parte aérea (hojas) y en segunda instancia la planta entera.

Distribución geográfica - Ecología

El género *Acanthospermum* incluye apenas 6 especies de clima tropical y subtropical. La planta tiene

Historia

Existen escasas referencias en torno a su empleo en la antigüedad. El término *Acanthos* hace mención a las espinas del fruto, en tanto *australe* refiere a su ubicación geográfica.

Usos etnomedicinales

A nivel popular se citan propiedades diuréticas, sudoríficas, febrífrugas y anticonceptivas. La planta en decocción (sola o junto a otras especies) se emplea como abortiva. En la provincia de Misiones emplean la parte aérea para el tratamiento de úlceras, epilepsia, como refrescante y colagogo (Amat y Yajía, 1998).

En Brasil se señalan propiedades diaforéticas y antimicrobianas en uso oral, y emolientes en aplicación externa de las hojas (Brandão, 1993). En la Amazonía se emplea la infusión preparada con la raíz como diurético. En la región del Valle del Ribeira utilizan la decocción de las hojas por vía oral como antiinflamatorio y externamente como cicatrizante. En Minas Gerais como diaforético y emoliente (Di Stasi y Hiruma Lima, 2002). Otros usos en Brasil refieren la utilidad de decociones o infusiones de hojas y/o raíces contra la anemia, erisipela, trastornos urinarios, fiebre, bronquitis, dispepsia y diarrea. En uso externo contra dolores lumbares, renales, heridas y micosis (Lorenzi y Abreu Matos, 2002).

En Paraguay emplean la decocción o infusión de la planta entera por vía externa para lavar heridas. En forma de baños vaginales, para tratar la gonorrea. Por vía interna es depurativa, diurética, antiartrítica y digestiva. En combinación con *Ilex paraguariensis*, *Aristolochia triangularis* y *Artemisia absinthium*, se emplea para el control de la fertilidad (González Torres, 1992). En Uruguay la emplean por vía oral como contraceptivo femenino (Mabberley, 1997). En Colombia, la decocción de la planta entera se emplea para el tratamiento del cáncer (García Barriga., 1975).

Constitución química

Partes aéreas: Se aislaron *diterpenlactonas* y *sesquiterpenolactonas* (Herz y Kalyanaraman, 1975; Bohlmann *et al.*, 1981), *melampólidos*: *acanthospermal A* y *B* (Bohlmann *et al.*, 1984), los siguientes flavonoides: *penduletina*, *crisosfenol D*, *axilarina* y *5,7,4'-trihidroxi-3,6-dimetoxiflavona* (Debenedetti *et al.*, 1987) y ácidos *cafeoilquínicos* (Debenedetti *et al.*, 1993). Rocha Martins *et al.* (2011) reportaron la presencia de una lactona diterpénica, el *acantoaustralide-1-O-acetato*, y dos flavonoides: *quercetina* y *crisosfenol D*.

Aceite esencial: Obtenido de las hojas. Está compuesto por un 0,13% de terpenos, siendo sus com-

ponentes mayoritarios: *β-cariofileno*, *β-elemeno*, *γ-cadineno*, *germacreno-A*, *C* y *D*, *δ-cadineno* (De Marais *et al.*, 1997), *isocariofileno*, *γ-humuleno* y *viridofloreno* (Machado *et al.*, 1994).

En diferentes partes de la planta se han señalado los siguientes compuestos: germacranólidos *acanthostral* (Matsunaga *et al.*, 1996), *acanthoaustralido*, *acanthoaustralido-1-O-acetato*, *isoacanthoaustralido-1-O-acetato*, *ácido cafeico*, flavonoides (*quercetina*, *rutina*), etc (Bohlmann *et al.*, 1984; Herz y Kalyanaraman, 1975).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien los estudios farmacológicos en esta especie son escasos, vale la pena destacar que se realizaron algunas investigaciones preliminares en las áreas de actividad antimicrobiana, antifúngica y oncología experimental.

Actividad antimicrobiana: El extracto diclorometánico de *Acanthospermum australe* resultó activo *in vitro* contra *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*. En tanto, el extracto hidroalcohólico evidenció actividad *in vitro* contra los mismos gérmenes salvo *L. monocytogenes* (Vivot *et al.*, 2007).

En el campo de la actividad antiviral, se observó que las fracciones diclorometano y diclorometano-ethyl-acetato (1:1) poseen actividad *in vitro* frente al virus del herpes, con una EC₅₀ = 6.25 migrog/ml. De la primera se aisló una lactona diterpénica, el *acantoaustralide-1-O-acetato*, a una concentración igual a 0.5%, mientras que de la segunda se aislaron dos flavonoides, *quercetina* y *crisosfenol D*, en concentraciones de 0.14 y 0.24%, respectivamente (Rocha Martins *et al.*, 2011).

La decocción de la planta entera administrada por vía intragástrica en ratones evidenció actividad antimicrobiana frente a *Plasmodium berghei* (Carvalho *et al.*, 1971). Estudios posteriores determinaron una moderada actividad inhibitoria *in vivo* en roedores infectados con *Plasmodium berghei*, y una buena actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* (Muñoz Ortiz, 1995; Carvalho *et al.*, 1991).

Oncología experimental: El germacranólido *acanthostral* demostró efectos antitumorales en modelos experimentales (Matsunaga *et al.*, 1996). Estudios previos sobre modelos de tumor ascítico de Ehrlich indicaron que la progresión del tumor se encuentra asociada a una reducción de la mielopoyesis y a un incremento de la hematopoyesis extramedular. Al respecto, las fracciones clorofórmica,

butanólica y acuosa del extracto hidroalcohólico de *A. australe*, administradas por vía oral en diferentes dosis (100, 500 y 1000 mg/k) en ratas con tumor ascítico de Ehrlich, demostraron una estimulación significativa de la mielopoyesis, induciendo a su vez la hematopoyesis extramedular. En ratones normales, la estimulación de la mielopoyesis sólo fue observada con los extractos crudo y butanólico. Todos los extractos en dosis de 500 mg/k demostraron una tasa de sobrevida mayor en los grupos de animales con tumor, aunque el extracto butanólico fue el más activo. Los resultados observados indican que *A. australe* podría ejercer efectos sobre la mielopoyesis, los que a su vez estarían implicados en la respuesta inmune antitumoral (Mirandola *et al.*, 2002).

Otras acciones de interés: Estudios *in vitro* demostraron propiedades antioxidantes *in vitro* en el extracto acuoso de las partes aéreas para los ensayos de quimioluminiscencia inducida con hidróxido de terbutilo ($IC_{50} = 123 \mu\text{g/ml}$) y TBARS ($IC_{50} = 767 \mu\text{g/ml}$) en homogeneizados hepáticos (Desmarchelier *et al.*, 1997). El extracto etanólico (95%) elaborado a partir de las partes aéreas demostró actividad inhibidora de la enzima *aldosa-reductasa* presente en cristalino de ratas, estando involucrado en dicha actividad el compuesto *5,7,4'-trihidroxi-3,6-dime-*

toxiflavona (Shimizu *et al.*, 1992). El extracto diclorometánico demostró una importante actividad antifúngica *in vitro* frente a hongos filamentosos y levaduras (Portillo *et al.*, 2001).

Toxicología - Efectos adversos

Las semillas son tóxicas para las aves, especialmente en animales jóvenes (Hoehne, 1939). Un estudio de toxicidad realizado con una solución diluida a partir del extracto acuoso de partes aéreas de *A. australe* demostró inhibición del crecimiento de raicillas de semillas de trigo (González *et al.*, 1993). Estudios toxicológicos efectuados con extractos orales en ratas preñadas, demostraron malformaciones externas, aunque no produjeron efectos abortivos (Lemônica y Alvarenga, 1994).

Contraindicaciones

De acuerdo a los datos aportados por la medicina popular y estudios en animales, no debe prescribirse esta especie durante el embarazo.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Cáceres y Machain Singer, 2001).

Infusión: 30 g/l.

Uso Externo: Infusión 70 g/l.

Referencias

- Amat A, Yajía M. Plantas Vasculares Utilizadas en la Fitoterapia Popular de la Provincia de Misiones. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-1998. Buenos Aires: Científicas Americanas. 1998.
- Bohlmann F, Jakupovic J, Dhar A, King R, Robinson H. Two sesquiterpene and three diterpene lactones from *Acanthospermum australe*. Phytochemistry. 1981; 20: 1081-1083.
- Bohlmann F, Schmeda-Hirschmann H, Jakupovic J. Neue melampolide aus *Acanthospermum australe*. Planta Med. 1984; 50: 37-39.
- Brandão M. Plantas danhinas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. Ciencia das Plantas Danhinas 1993; 1 (2): 3-10.
- Cáceres M, Machain Singer M. Manual de uso de hierbas medicinales del Paraguay. Asunción: Proyecto Paraguayo Farmacopea Tradicional. Fund. Celestino Pérez de Almada. UNESCO, 2001.
- Carvalho L, Brandão M, Santos Filho D, Lopes J, Krettli A. Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied *in vivo* in *Plasmodium berghei* infected mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture. Braz J Med Biol Res. 1991; 24: 1113-1123.
- De la Peña M. Catálogo de Nombres Vulgares de la Flora Argentina (lista preliminar). Santa Fe (Argentina): Univ. Nacional del Litoral, 1997
- Debenedetti S, Martino V, Palacios P, Coussio J. 6-methoxy flavonoids from *Acanthospermum australe*. J Nat Prod. 1987; 50: 325.
- Debenedetti S, Palacios P, Wilson E, Coussio J. HPLC análisis of caffeoylquinic acids content in Argentine medicinal plants. Acta Horticulturae. 1993; 333: 191-199.
- Desmarchelier C, Novoa Bermudez MJ, Coussio J, Ciccia G, Boveris A. Antioxidant and prooxidant activities in aqueous extracts of Argentine plants. Intl J Pharmacog. 1997; 35: 116-120.
- Di Stasi L, Hiruma Lima C. Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. San Pablo (Brasil): Unesp, 2002.
- García Barriga H. Flora Medicinal de Colombia. Bogotá: Univ. Nacional de Colombia, 1975;(2).

- González A, Ferreira F, Vázquez A, Moyna P, Alonso Paz E. Biological screening of Uruguayan medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 217-220.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales, alimenticias y útiles usadas en Paraguay. Asunción (Paraguay): Edit. Servilibro, 1992.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, Convenio Andrés Bello, 1995; 53-54.
- Herz W, Kalyanaraman P. Acanthospermal-A and B, two new melampolides from *Acanthospermum australe*. *J Org Chem.* 1975; 40: 3486-3491.
- Hoehne F. Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. Coletânia de aulas. São Paulo: Instituto de Botânica do Estado de São Paulo, 1939; 355
- Lorenzi H, Abreu Matos A. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. Instituto Plantarum de Estudos da Flora. San Pablo (Brasil): Ltda. S. Paulo, 2002.
- Mabberley D. The Plant Book. A portable dictionary of the vascular plants. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press. 1997; 858.
- Machado S et al. Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. 1994; 201.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Exóticas y nativas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997; 281.
- Matsunaga K, Saittoh M, Ohizumi Y. Acanthostral, a novel antineoplastic cis, cis, cis-germacranolide from *Acanthospermum australe*. *Tetrahedron Lett.* 1996; 37: 1455-1456
- Mirández L, Justo G, Queiroz M. Modulation by *A. australe* extracts of the tumor induced hematopoietic changes in mice. *Immunopharmacol.* *Immunotoxicol.* 2002; 24: 275-288.
- Muños Ortiz V. Productos naturales de Latinoamérica contra la malaria. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, nov 1995. Abstract P-125.
- Portillo A, Vila R, Freixa B, Adzet T, Cañigueral S. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *J Ethnopharmacol.* 2001; 76: 93-98.
- Rocha Martins L, Brenzan M, Nakamura C, Dias Filho B, et al. In vitro antiviral activity from *Acanthospermum australe* on herpesvirus and poliovirus. *Pharm. Biol.* 2011; 49: 26-31.
- Shimizu M, Horie S, Arisawa M, Hayashi T. Chemical and pharmaceutical studies on medicinal plants in Paraguay. I. Isolation and identification of lens aldose reductase inhibitor from "tapecue" *Acanthospermum australe*. *Chem Pharm Bull.* 1987; 35: 1234-7.
- Vivot E, Massa R, Cruañes M, Ferraro G, et al. Actividad Antimicrobiana *In Vitro* de Seis Especies Autóctonas de la Flora de Entre Ríos (Argentina). *Lat Am J Pharm.* 2007; 26 (4): 563-6.

Tasi

Nombre Científico: *Morrenia odorata* (Hooker & Arnott) Lindley Lindl.

Sinonimia: *Cynanchum odoratum* Hooker & Arnott.

Familia: Asclepiadaceae.

Nombres populares:

Español: *tasi, doca, tasi fragrante*.

Otros: *isipo'a, ysypo'a, guaicurú-rembiú* (Guaraní), *soonók* (Vilelas).



Resumen

El *tasi* (*Morrenia odorata* – Asclepiadáceas) es una especie sudamericana oriunda del Brasil, Paraguay, Bolivia y norte y centro de Argentina. Muy empleada como galactagoga (raíz) y para eliminar verrugas de la piel (látex), el hallazgo de enzimas proteolíticas en el látex justificaría su empleo como antiverrucoso. Por otro lado, los frutos contienen una importante cantidad de micronutrientes, por lo que se recomienda su incorporación en dietas carenciadas.

Summary

Morrenia odorata (Asclepiadaceae) is a South American vine also known by the common name of *Tasi*. Easily found in Brazil, Paraguay, Bolivia and Northern and Central Argentina, the root is widely appreciated as a galactagogue agent, while the latex is considered effective in the treatment of warts. This latter activity could be justified by the presence of proteolytic enzymes, while the high content of micronutrients in the fruit could be of interest to the field of nutrition.

Descripción botánica

Enredadera perenne, voluble, provista de látex, con tallos de 3 a 5 m de largo y alrededor de 4 mm de diámetro. Hojas opuestas, pecioladas y enteras, las inferiores oval-lanceoladas, pubescentes (especialmente en el envés), y las superiores triangulares, con base cordada. Flores con corola campanulado-rotácea, de color blanquecino a blanco-verdoso, con centro amarillo, muy fragrantes, agrupadas en cimas axilares corimbosas. Fruto grande (8-14 cm de largo), ovalado, liso, que se abre a la madurez, liberando numerosas semillas oscuras provistas de pelos sedosos, con aspecto de un vilano. Florece y fructifica durante el verano (Bayón y Arambarri, 1999; Marzocca, 1997).

Nota: Con el nombre de *tasi* se conocen otras especies tales como *Morrenia brachystephana*, la cual se diferencia por la forma de sus frutos (rugosos en la superficie) y *Arauja hortorum*, que presenta flores blancas teñidas con una tonalidad granate en su interior.

Distribución geográfica - Ecología

El *tasi* se distribuye geográficamente en el norte y centro de Argentina, Brasil, Paraguay, Bolivia y Uruguay. Es una especie de hábitat variable que se puede encontrar tanto en selvas húmedas y umbrías como en bosques secos, a lo largo de los caminos y trepando sobre arbustos, cultivos de cítricos y alambrados (Bayón y Arambarri, 1999; Lahitte, 1998).

Agrotecnología del cultivo

No se ha desarrollado el cultivo de esta especie, ya que por lo general se aprovecha a partir de ejemplares silvestres. Se puede reproducir por semillas o por gajos. Florece a fin de primavera y principios de verano, principalmente en el mes de diciembre (Herbotecnia, 2005).

Parte utilizada

Principalmente la raíz.

Historia

El nombre genérico *Morrenia* es en honor del botánico belga C. Morren (1807-1858), en tanto *odorata*

hace referencia al olor fragrante de sus flores. Sobre la utilidad de esta especie, Hieronymus (1882) relata lo siguiente: “*Los campesinos usan estas enredaderas para hacer cuajar la leche de vaca y cabra, y los pelos sedosos de las semillas como yesca para eslabón. En Córdoba cuentan una fábula que corre sobre esta planta y es que a la mujer le devuelve la leche cuando toma el agua de la raíz, aún después de transcurridos 8 a 10 años desde que dejó de amamantar*”.

Usos etnomedicinales

Las indias Vilelas del Chaco y las Tobas del litoral, emplean popularmente la decocción oral de la raíz para incrementar la producción láctea en época de amamantamiento (Martínez Crovetto, 1981). También se observa el mismo empleo en laS provincia de San Luís y Córdoba (Andersen *et al.*, 1997; Núñez y Cantero, 2000). Otros usos están referidos al tratamiento del empacho en niños, por medio de las frutas asadas (Filipov, 1997; Saggese, 1959), y en forma de gárgaras contra inflamaciones de la garganta (Burgstaller Chiriani, 1994). El látex (en buches) se indica para calmar dolores dentales y el jugo del fruto para aliviar dolores en el empeine (Lahitte *et al.*, 1998; Núñez y Cantero, 2000). A su vez, el látex sería útil para eliminar verrugas (Martínez Crovetto, 1981).

Otros usos

Los frutos son comestibles ya sea crudos, hervidos, asados y en preparación de dulces.

Constitución química

Raíz: Se identificó el alcaloide *morrenina* (en pequeña concentración). (Soraru y Bandoni, 1978).

Frutos: Un principio cristalizable, el *morrenol* (Soraru y Bandoni, 1978).

Tallo: Peroxidasas y látex (Domínguez *et al.*, 1928).

Látex: Compuesto de *caucho*, *resinas*, enzimas proteolíticas (*morrenaína*) y *labfermentos* (Domínguez *et al.*, 1928; Cavalli *et al.*, 2001).

No se identificaron *antraquinonas*, *compuestos cianogénicos* ni *saponinas* en ninguna de las partes

constitutivas de la especie (Benítez *et al.*, 2000; Chi-fa y Ricciardi, 1999).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

No existen estudios farmacológicos de importancia para esta especie. La identificación de enzimas proteolíticas en el látex justifica su empleo popular para tratar verrugas (Cortadi *et al.*, 1997). Los frutos contienen un alto porcentaje en *calcio*, *magnesio* y *hierro*, lo cual resulta útil en casos de convalecencia de enfermedades, astenia, anemia y osteoporosis (Benítez *et al.*, 2000).

Toxicología - Efectos adversos

En Paraguay señalan a las partes aéreas (tallos y hojas) como tóxicas para el ganado mayor (Acosta *et al.*, 1992), lo cual no se confirmó en Argentina (Ragonese y Milano, 1984). Los estudios efectuados en la Universidad Nacional del Litoral (Argentina) sobre diferentes órganos de la planta, no demostraron la presencia de componentes tóxicos conocidos (Benítez *et al.*, 2001).

Contraindicaciones

No deberá aplicarse el látex sobre heridas abiertas ni en región ocular. Tampoco utilizarlo por vía oral. Los extractos de raíz no deben suministrarse durante el embarazo y lactancia, hasta tanto se pueda confirmar la inocuidad de los mismos.

Status legal

M. odorata figuró en la Farmacopea Nacional Argentina (1^a Edición).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: A partir de la raíz, 30 o 40 g/l. Cocimiento de 3 minutos. Se administrarán tres o cuatro tazas diarias. (Saggese, 1959),

Tintura: 30 gr de raíz en 100 cc de alcohol de 70°. Se administran 3 cucharaditas al día, diluidas en agua, hidromiel o vino generoso (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Acosta L, Basualdo I de, Degen R, Soria N, Ortiz M. Plantas Tóxicas para el Ganado en los Departamentos de Concepción y Amambay, Paraguay. Asunción, Paraguay, 1992.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la provincia de San Luis. Anales de Saipa. 1997; 15: 217-227.
- Bayón N, Arambarri A. Anatomía y etnobotánica de las especies medicinales de la provincia Pampeana: Asclepiadaceae. Acta Farm Bonaerense. 1999; 18: 23-31.
- Benítez M, Chifa C, Giménez M. Aprovechamiento del “tasi” en medicina vernácula y como una fuente de alimentación humana. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-7.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Cavalli S, Cortadi A, Arribere M, Conforti P, et al. Comparison of two cysteine endopeptidases from latices of *Morrenia brachystephana* Griseb. and *Morrenia odorata* (Hook et Arn.) Lindley (Asclepiadaceae). Biol Chem. 2001; 382: 879-883.
- Chifa C, Ricciardi A. Antraquinonas en plantas empleadas en etnomedicina en la provincia de Chaco, Argentina. Abstract. IX Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Gramado, Brasil. 13-17 sept 1999.
- Cortadi A, Gatusso M, Arribére M, Priolo N, Caffini N. Proteolytic enzymes from latex of *Morrenia odorata* (Asclepiadaceae). WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-139.
- Domínguez J, Molfino J, Gallelli E. Composición química de las plantas argentinas. Buenos Aires: Peuser, 1928.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 35-74.
- Herbotecnia. *Morrenia odorata*. 2005. www.herbotecnia.com.ar
- Hieronymus G (1882) *Plantae Diaphoricae Flora Argentinae*. Bs. Aires. Ed. Kraft.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Martínez Crovetto R. Plantas utilizadas en Medicina en el NO de Corrientes. Miscelánea Nº 69. Fundación Miguel Lillo (Tucumán, Argentina), 1981.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del Sur de la Provincia de Córdoba. Río Cuarto (Córdoba): Fundación Universidad Nacional de Río Cuarto, 2000.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la flora argentina. En: Enciclopedia de Agricultura y Jardinería. Tomo II. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Saggese D. Yeras medicinales argentinas. 10 ed. Buenos Aires: Talleres Gráficos Antognazzi, 1959.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la medicina popular argentina. Buenos Aires: Albatros, 1978.

Topasaire

Nombre Científico: *Gaillardia megapotamica* (Spreng) Baker.

Sinonimia: *Gaillardia megapotamica* var. *radiata* Spreng.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *topasaire*, *botón de oro*, *topasangre*.



Resumen

El topasaire (*Gallardia megapotamica* – Asteráceas) es una planta medicinal bastante común en el centro y este de Argentina, empleada fundamentalmente como agente anticaspa, antiseborreico y antialopéxico. Hasta el momento, los estudios científicos realizados en esta especie revelan una excelente actividad antimicótica *in vitro*, la cual justificaría su empleo medicinal en uso tópico.

Summary

Topasaire (Gallardia megapotamica – Asteraceae) is a commonly used medicinal species in Central and Eastern Argentina. Although locally used against dandruff, seborrhea, and alopecia, pharmacological studies have shown good *in vitro* antimycotic activity in the extracts, thus justifying the topical use of this plant

Descripción botánica

Subfrútice de 0,20-0,50 metros de alto; hojas alternas, lanceoladas, pilosas, enteras o paucidentadas. Capítulos amarillos, solitarios, con flores isomorfas, tubulosas; aquenios pilosos; papus conformado por diez paleas membranosas con una arista apical (Ragonese y Milano, 1984).

fines se emplea en Córdoba la variedad *G. megapotamica* (Spreng) Baker var. *radiata* (Griseb) Baker, conocida popularmente como *gaillardia* (Núñez y Cantero, 2000). Otras especies utilizadas son *Gaillardia megapotamica* var. *megapotamica* (Spreng.) Bak. y *G. megapotamica* var. *scabiosoides* (Arn.) Bak. conocidas como “botón de oro”.

Distribución geográfica - Ecología

En Sudamérica el género cuenta con dos representantes: *Gaillardia cabrerae* Covas (*margarita pampeana*) y *G. megapotamica* (Spreng.) Baker. La planta crece en Uruguay, y centro y este de Argentina (Rosella *et al.*, 2001).

Historia

Los indios Ranqueles de La Pampa le llamaban *choike lawen*, atribuyéndole propiedades anticaspa, antigripal y antimigráñosa (Steibel, 1997). Según Villafuerte (1984) el término *topasaire* es un vocablo quechua, donde *topa* = sabroso, agradable, muy bueno y *sayre* = tabaco. Precisamente en Ecuador denominan *sayri* a los tabacos silvestres (Roig, 2001).

Parte utilizada

Partes aéreas.

Adulterantes

Puede existir confusión con otras plantas muy diferentes a las cuales también se les designa con el nombre popular de *topasaire*, tales los casos de *Hymenoxys anthemoides*, *Pellaea nivea* o especies del género *Pterocarpus* (Roig, 2001). Con idénticos

Usos etnomedicinales

La planta se emplea popularmente (vía externa) en casos de alopecia, seborrea y para combatir neuralgias y migrañas (Núñez y Cantero, 2000). Menos frecuentemente por vía interna para combatir resfrios (Ratera y Ratera, 1980).

Agrotecnología de cultivo

Esta especie es aprovechada a los fines medicinales a partir de ejemplares silvestres. Es considerada maleza de cultivos del centro de nuestro país; son cultivadas como ornamentales varias especies del mismo género de flores más vistosas.

Composición química

Aceite esencial (0,16%): Contiene principalmente sesquiterpenos (> 30%). (Zunino *et al.*, 1997).

Partes aéreas: terpenoides, lactonas y flavonoides (Rosella *et al.*, 2004). Los primeros estudios efectuados por Domínguez *et al.* (1928) revelaron la presencia de saponinas (trazas), taninos y resina en los tallos foliáceos.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Si bien no existen estudios clínicos realizados con *topasaire*, la actividad antifúngica de la especie ha sido muy bien estudiada. En efecto, estudios desarrollados con especies del género (incluyendo *G. megapotamica*) determinaron una significativa actividad antifúngica del extracto eterpetrólico y diclorometánico frente a *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* y *T. mentographyes*. En tanto, el extracto metanólico únicamente fue efectivo frente a *Epidermophyton floccosum* (Rosella *et al.*, 2003).

Frente al género *Candida* los extractos metanólico y diclorometánico fueron activos frente a *C. albicans*, en tanto frente a *C. krussei* lo fue solo el diclorometánico (Vivot *et al.*, 2007). Por su parte, el extracto hexánico de *G. megapotamica* resultó activo frente a *Cryptococcus neoformans* (31.25 µg/ml) y *Candida albicans* (62.5 µg/ml). El aceite esencial mostró actividad contra dermatofitos, que son los hongos

que producen las micosis de piel, denominadas comúnmente tiñas (Gette *et al.*, 2007).

El extracto diclorometano de partes aéreas no resultó activo *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (2006). Fue ensayada la actividad antimicobacteriana *in vitro* de los extractos éter petrólico, diclorometánico y metanólico de las partes aéreas en flor de *G. megapotamica* frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. De los extractos evaluados, solo el extracto diclorometánico resultó activo en concentración de 100 g/ml. Entre los compuestos responsables figuran los terpenoides y aglicones de flavonoides (Rosella *et al.*, 2004). Por último, en la evaluación de actividad antiparasitaria *in vitro*, el extracto diclorometánico de *G. megapotamica* var. *scabiosioides* presentó actividad frente a *P. falciparum*, *T. cruzi*, y *L. mexicana* ($IC_{50} = 2$; 3,37 y 34 µg/ml, respectivamente) (Rosella *et al.*, 2007).

Toxicología - Efectos adversos

Se mencionan algunos casos de dermatitis de contacto con personas que trabajan con cultivares del género *Gaillardia*, siendo responsables de estos cuadros las lactonas sesquiterpélicas (Szchunke, 1955; Burry, 1980; Hausen, 1985).

Contraindicaciones

No se conocen. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su prescripción oral en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Uso externo: Al 70 por mil, en aplicación como lavado capilar frente a cuadros de seborrea y caspa.

Referencias

- Burry J. Dermatitis from *Gaillardia aristata*: Compositae dermatitis in South Australia. Contact Dermatitis 1980; 6: 157.
- Del Vitto L, Petenatti E, Petenatti M. Recursos herbáceos de la provincia de San Luis. Multequina. 1997; 6: 49-66.
- Domínguez J, Molfino J, Gallelli E. *Contribución al Estudio de la Composición Química de las Plantas Argentinas*. Instituto de Botánica y Farmacología. 2 ed. Buenos Aires: Peuser, 1928.
- Gette M, Derita M, Zacchino S, Petenatti E. Antifungal activity from some species of *Helenieae (Asteraceae)* from central-western Argentina. Blacpma. 2007; 6(6): 346-8.
- Hausen B. Galliardia allergy. Derm Beruf Umwelt. 1985; 33: 62-65.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del Sur de la Provincia de Córdoba. Córdoba: Fundación Universidad Nacional de Río Cuarto, 2000.
- Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. Tomo II. 2 ed. Buenos Aires: ACME, 1984.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza (Argentina): Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC, 2001.
- Rosella M, Rodera M, Mendrile E, Cafferata L. Componentes volátiles de *Gaillardia cabrerae Covas* (Asteraceae). X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-71.
- Rosella M, Matías R, Carpano S, Sortino M, et al. Actividad antifúngica de especies del género *Gaillardia*. Panel presentado en el IV Encuentro Regional de Plantas Medicinales del NOA. Horco Molle (Tucumán), República Argentina, 2002.
- Rosella M, Caviedes L, Rojas R, Peralta V, et al. Actividad antimicobacteriana *in vitro* de *Gaillardia cabrerae* y *G. megapotamica* var. *scabiosoides*. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-117.
- Rosella M, Castillo A, Romero L, Ureña L, et al. Actividad antiparasitaria de *Gaillardia* spp. (Asteraceae). Lat Am J Pharm. 2007; 26 (2):270-4.
- Steibel P. Nombres y usos de las plantas aplicados por los indios Ranqueles de La Pampa. Univ. Nacional de La Pampa. Rev Fac Agron. 1997; 9: 1-40.
- Villafuerte C. Diccionario de topónimos indígenas de Catamarca. Buenos Aires: Edit. Plus Ultra, 1979.
- Vivot E, Muñoz J, Herrero I, Dragán A, Sequin C. Antimicrobial activity of dichloromethane extracts of eleven plants from the flora of Entre Ríos (Argentina). Pharmacologyonline. 2006; 3: 845-849.
- Vivot E, Herrero I, Sánchez C, Sequin C. Detección de actividad antifúngica *in vitro* de extractos vegetales en *Candida* spp. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007; 138.
- Zschunke E. Allergic dermatitis caused by *Gaillardia picta*. Dermatol Wochenschr 1955; 132: 1321-133.
- Zunino M, Novillo Newton M, Maestri D, Ariza Espinar L, Zygadlo J. Chemical composition of the essential oil of four medicinal plants grown in central area of Argentina. II Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-011.

Torito

Nombre Científico: *Acanthospermum hispidum* DC.

Sinonimia: *Acanthospermum humile* Kuntze.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Nombres populares:

Español: *torito, cuajilla, carretilla de oveja, rodajillo*.

Portugués: *Amor de negro, carapico, maroto, retirante*.

Otros: *ovesha* (Guaraní).



Resumen

El torito (*Acanthospermum hispidum* – Asteraceae) es una especie sudamericana que crece en el norte y centro del país, comportándose como maleza invasora. De acuerdo a ensayos de actividad antimicrobiana in vitro, se desprende una potencial utilidad de extractos alcohólicos de las partes aéreas de en el abordaje de forunculosis y gonorrea. A su vez, la planta podría resultar útil como agente antimalárico, para lo cual se necesitaría mayor cantidad de estudios que justifiquen este empleo.

Summary

Acanthospermum hispidum (Asteraceae) is a South American invasive weed that grows throughout the Central and Northern regions of Argentina. The alcoholic extracts of the aerial parts have shown good in vitro antimicrobial activity, in particular against microbial agents that are involved in gonorrhea and boils. Some preliminary pharmacological evidence also indicates that *A. hispidum* may be of interest in the treatment of malaria, although further studies are needed in this aspect.

Descripción botánica

Planta anual, con tallo bien ramificado, erguido e híspido, de 20-60 cm de alto; hojas opuestas, subagudas, ovadas a ovado-lanceoladas, de tamaño variable (2-12 cm de longitud), pubescentes, sésiles, cuneadas en la base, bordes enteros o dentados en forma irregular; flores dimorfas de color amarillento, entre 5-8 femeninas liguladas y marginales, masculinas las del disco, dispuestas en capítulos axilares, solitarios, cortamente pedunculados; involucro campanulado de 4-6 mm de largo; frutos (aqueños) comprimidos, de 4-5 mm de largo, cuneiformes, provistos de espinas ganchudas (un par de ellas muy largas), situadas en el ápice, esparcidas y divergentes (Basualdo y Soria, 1996; Marzocca, 1997).

dum es una planta sudamericana, de climas cálidos, que crece en Bolivia, Paraguay, Brasil y Argentina. En nuestro país se ubica en la región del noroeste (Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca y La Rioja), centro (Buenos Aires, Santa Fe) y noreste (Chaco). También se la encuentra en África Sub-sahariana. Suele ser especie invasora de otros cultivos (tabaco, algodón, trigo, mandioca), prefiriendo suelos arenosos, muillidos y de pH ácido (Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Se propaga por semillas. Al ser considerada especie invasora, no se cultiva actualmente.

Parte utilizada

Las referencias recopiladas en relación a su empleo tradicional, mencionan principalmente las partes aéreas (hojas, flores) y en segunda instancia a la planta entera.

Distribución geográfica - Ecología

El género *Acathospermum* incluye apenas 6 especies de climas tropicales y subtropicales. *A. hispi-*

Historia

Existen pocas referencias acerca de su empleo medicinal en tiempos antiguos. Hieronymus en 1882 señalaba sus propiedades amargas, diuréticas, diaforéticas y antiadiarreicas (Hieronymus 1882). El término *Acanthos* hace referencia a las espinas del fruto.

Usos etnomedicinales

La planta entera se emplea popularmente en forma de infusión o decocción oral como antidiarreica, diurética y sudorífica. En Brasil, refieren cualidades similares, asignándole además propiedades pectorales (Correa, 1975). Según Lorenzi y Abreu Matos (2002), esta planta presenta las mismas cualidades terapéuticas de *A. australis*. Mors *et al.* (2000) mencionan el uso en este país de las raíces en el tratamiento de la tos, bronquitis, diarrea y desórdenes hepáticos. Las hojas, por su parte, serían amargas, mucilaginosas, pectorales, tónicas, febrífugas, y sudoríficas. Mezcladas con *Boheravia hirsuta* (Nyctaginaceae) también serían afrodisíacas. En Paraguay se emplea en afecciones de la piel. En Camerún emplean la infusión de las hojas en casos de úlcera gástrica. Para ello elaboran una pasta con la maceración de las hojas, y la agregan a 1,5 litros de agua. La dosis es de 150 ml, 3 veces al día, vía oral (Noumi y Dibakto, 2000). En Ghana mencionan su empleo como antihelmíntica, antihipertensiva, para tratar forúnculos y como abortiva (Fleischer *et al.*, 2003). En medicina veterinaria se ha señalado su utilidad en la cura de patas de vacas con aftosa (Michałowsky, 1954).

Constitución química

Partes aéreas: En el aceite esencial se identificaron sesquiterpenos siendo los mayoritarios: *beta-cariofilleno* (35.2%), *alfa-bisabolol* (11.4%), y *germacreno D* (11.1%), aldehídos alifáticos y compuestos aromáticos. En total han sido descriptas 26 lactonas sesquiterpénicas (destacando *15-acetoxi-8B-[(2-metilbutiriloxi)]-14-oxo-4,5-cis-acanthospermólido* y *2(9 α -acetoxi-15-hidroxi-8B-(2-metilbutiriloxi)-14-oxo-4,5-trans-acanthospermólido*), incluyendo dos *guianólidos* (probablemente derivados del *germacranólido*), 3 *cis, cis-germacranólidos* y *melampólidos* (Bohlmann *et al.*, 1981; 1984; Cartagena *et al.*, 2000; Carvalho *et al.*, 1991).

Raíces: Un compuesto poliacetilénico y cuatro monoterpenos (Bohlmann *et al.*, 1979).

En distintas partes de la planta también se menciona la presencia de compuestos fenólicos, monoterpenos, flavonoides, diterpenos, catecolaminas, cumarinas, flavonas, leucoantocianidinas, saponinas y xantonas (Herz y Kalyanaraman, 1975).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron estudios en humanos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad antimicrobiana: Un ensayo antimicrobiano realizado a partir de la tintura alcohólica de las hojas determinó actividad *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae* (Cáceres, 1995; Girón y Cáceres, 1995). Otro ensayo realizado a partir del extracto etanólico crudo de las hojas y botones florales secos (obtenido por maceración en frío) demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogens* y *Salmonella typhi*. La actividad residiría principalmente en los alcaloides presentes en la fracción polar del extracto, siendo muy débil la misma en la fracción no polar. Por su parte, el extracto acuoso de hojas y capullos florales (obtenido por decocción al 20%) no se mostró activo frente a las bacterias citadas. Ni el extracto acuoso ni el extracto etanólico crudo demostraron actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Escherichia coli* (Fleischer *et al.*, 2003). En un estudio realizado por Silva *et al.* (1996) se observó actividad antimicrobiana frente a 13 microorganismos, así como también toxicidad en alevinos, y acción molusquicida en *Biomphalaria glabrata* en los extractos y fracciones de las hojas. Otro estudio de actividad molusquicida, pero esta vez sobre *B. peregrina* Orbigny también demostró actividad el aceite esencial de esta especie, con una $DL_{50} = 37.8$ microg/mL (Alva *et al.*, 2012). El aceite esencial demostró a su vez, actividad insecticida frente a *Spodoptera frugiperda* Smith, alterando la ovoposición y la alimentación del mismo (Alva *et al.*, 2012).

Por otro lado, también se observó que seis lactonas sesquiterpénicas aisladas de la planta inhibieron (69-77%) la formación de *biofilms* en cultivos de *P. aeruginosa* (Cartagena *et al.*, 2007). En un estudio reciente se observó que la lactona sesquiterpénica *acantospermal B* sería responsable de la actividad antimicrobiana descripta (Arena *et al.*, 2011).

A nivel viral, un extracto elaborado a partir de las hojas demostró actividad inhibitoria de la replicación en cultivos de *herpes virus* y *pseudorrabia virus*, no así sobre *vaccinia virus* (Summerfield *et al.*, 1997). También se observó actividad antimalárica en diferentes extractos de las partes aéreas frente a la cepa cloroquina-resistente W2 de *Plasmodium falciparum* (Carvalho *et al.*, 1991). Del estudio se desprende que la fracción alcaloidea sería responsable de dicha actividad, presentando una IC_{50} 5,02

$\mu\text{g}/\text{ml}$ (Sanon *et al.*, 2003a). En cepas de *P. falciparum* aisladas de niños infectados (4-10 años de edad) se observó un efecto inhibitorio de la fracción alcaloidea (tanto de *A. hispidum* como de *Pavetta crassipes*) en un rango entre 25-670 ng/ml (Sanon *et al.*, 2003b). De igual modo, la fracción ácida bruta del extracto acuoso y fracciones aisladas, demostraron efectos antiplasmódicos frente a *Plasmodium berghei*. Las lactonas sesquiterpénicas demostraron actividad inhibitoria frente a *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma brucei* (Ganfon *et al.*, 2012).

Acción antiparasitarias: Se observó actividad antimariala *in vitro* en el extracto diclorometano, con una inhibición en el crecimiento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes y sensibles a la cloroquina de $IC_{50} = 4.8$ y 7.5 microg/ml respectivamente (Bero *et al.*, 2009). También se evaluó el efecto *in vitro* de los extractos frente a *Trypanosoma brucei brucei* (cepa 427) y en promastigotes de *Leishmania mexicana mexicana*, observándose la mayor actividad en el extracto diclorometano de las partes aéreas ($IC50 = 14.5\mu\text{g}/\text{ml}$ y $11.1\mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente) (Bero *et al.*, 2011).

Otras acciones de interés: Estudios realizados con diferentes extractos de esta planta demostraron una débil actividad taquicardizante, inotrópica y favorecedora del flujo coronario en ratas (Medeiros *et al.*, 1988). El extracto hidroalcohólico de la planta entera también presentó una actividad inhibitoria de las contracciones inducidas por *histamina*, *ocitocina*, *bradiquinina* e *isoprenalina* en varios órganos aislados de ratas. Asimismo, dicho extracto demostró actividad broncodilatadora y espasmolítica (Brandão *et al.*, 1988). En las partes aéreas se identificaron algunos polioles y sacáridos que podrían tener importancia futura como agentes edulcorantes (Hussain *et al.*, 1990).

Las infusiones de *A. hispidum* y *Cajanus cajan* administradas en dosis crecientes (150, 300 y 600 mg/k/día) por intubación gástrica a ratas preñadas durante el período organogénico, produjeron malformaciones fetales (relacionadas con los incrementos de dosis), aunque no se observó una tendencia significativa a producir abortos (Lemónica y Alvarenga, 1994). Un extracto elaborado a partir de hojas de *A. hispidum* reveló un efecto inmunoestimulante *in vitro* al incentivar la producción de linfocitos T y la posterior aparición de interleuquina-2 (Summerfield y Saalmuller, 1998). Finalmente, vale la pena destacar que un estudio de oncología experimental demostró un efecto citotóxico *in vitro* débil de la fracción alcaloide de partes aéreas de *A. hispidum* frente a cultivos de melanocitos humanos (Sanon *et al.*, 2003b), así como una actividad antiproliferativa del extracto metanólico frente a las líneas celulares tumorales A-427, 5637 y MCF-7 (Mothana *et al.*, 2009).

Toxicología - Efectos adversos

Se observaron algunos casos de intoxicación en cabras que consumieron esta planta (Ali y Adam, 1978). No se reportaron casos de intoxicación en humanos.

Contraindicaciones

Su empleo como abortivo por la medicina tradicional y la constatación de efectos teratológicos en ratas, contraindicaría su prescripción durante el embarazo (Di Stasi y Hiruma-Lima, 2002; Lemónica y Alvarenga, 1994).

Formas galénicas

Infusión (hojas, planta entera): 2 cucharaditas por taza. Agregar agua caliente. Reposar, colar y tomar 2-3 tazas al día.

Referencias

- Ali B, Adam S. Effects of *Acanthospermum hispidum* on goats. *J Comp Pathol.* 1978; 88: 533-544.
- Alva M, Popich S, Borkosky S, Cartagena E, Bardón A. Bioactivity of the essential oil of an argentine collection of *Acanthospermum hispidum* (Asteraceae). *Nat Prod Commun.* 2012; 7(2):245-8.
- Arena M, Cartagena E, Gobbato N, Baigori M, et al. In vivo and in vitro antibacterial activity of acanthospermal B, a sesquiterpene lactone isolated from *Acanthospermum hispidum*. *Phytother Res.* 2011; 25: 597-602.
- Basualdo I, Soria N. Farmacopea herbolaria paraguaya. Especies de la medicina folklórica utilizadas para combatir enfermedades del aparato respiratorio. Parte I. En: Rojasiana. Asunción: Univ. Nacional de Asunción, 1996; 3 (2).
- Bero J, Ganfon H, Jonville M, Frédéric M, et al. In vitro antiplasmodial activity of plants used in Benin in traditional medicine to treat malaria. *J Ethnopharmacol.* 2009; 122: 439-44.
- Bero J, Hannaert V, Chataigné G, Hérent MF, Quetin-Leclercq J. In vitro antitrypanosomal and antileishmanial activity of plants used in Benin in traditional medicine and bio-guided fractionation of the most active extract. *J Ethnopharmacol.* 2011; 137: 998-1002.
- Bohlmann F, Jacupovic J, Dhar A, King R, Robinson H. Two sesquiterpene and three diterpene lactones from *Acanthospermum australe*. *Phytochemistry.* 1981; 20: 1081-1083.
- Bohlmann F, Schmeda-Hirschmann G, Jacupovic J. Neue melampolide aus *Acanthospermum australe*. *Planta Med.* 1984; 50: 37-39.
- Bohlmann F, Jacupovic J, Zdero C, King R, Robinson H. Neue melampolide und cic, cis-germacranolide aus vertretern der subtribus *Melampodiinae*. *Phytochemistry.* 1979; 18: 625-630.
- Brandão M. Plantas Danhinas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. Ciencia das Plantas Danhinas Londrina, Brasil, 1993; 1: 3-10.
- Brandão V et al. Anais do Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. 1988. Abstract. 5/9, 8.
- Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cohobón E, et al. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *J Ethnopharmacol.* 1995; 48: 85-88.
- Cartagena E, Bardon A, Catalán C, De Hernández Z, et al. Germacranolides and new type of guaianolide from *Acathospermum hispidum*. *J Nat Prod.* 2000; 63: 1323-1328.
- Cartagena E, Colom O, Neske A, Valdez J, Bardón A. Effects of plant lactones on the production of biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2007; 55: 22-5.
- Carvalho L, Brandão M, Santos-Filho D, Lopes J, Krettli A. Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied "in vivo" in *Plasmodium berghei*-infected mice and "in vitro" against *Plasmodium falciparum* in culture. *Braz J Med Biol Res.* 1991; 24: 1113-1123.
- Correa P. Diccionario de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. Rio de Janeiro (Brasil): Imprensa Nacional; 1926.
- Di Stasi L, Hiruma-Lima C. Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. 2 ed. San Pablo (Brasil): Unesp, 2002.
- Fleischer T, Ameade E, Sawer I. Antimicrobial activity of the leaves and flowering tops of *Acanthospermum hispidum*. *Fitoterapia.* 2003; 74: 130-132.
- Ganfon H, Bero J, Tchinda A, Gbaguidi F, et al. Antiparasitic activities of two sesquiterpenic lactones isolated from *Acanthospermum hispidum* D.C. *J Ethnopharmacol.* 2012; 141(1):411-7.
- Girón L, Cáceres A. Estado actual del aprovechamiento multidisciplinario de las plantas medicinales en Guatemala. 2º Congreso de Plantas Medicinales Chile 95. El Canelo de Nos, 28-31 oct 1995.
- Herz W, Kalyanaraman P. Acathospermal A and Acanthospermal B, two new melampolides from *Anacardium* species. *J Org Chem.* 1975; 40: 3486.
- Hieronymus J (1882) *Plantae diaforicae Florae Argentinae. Bol. Acad. Nac. Ciencias.* 4: 200-598.
- Hussain R, Lin Y, Poveda L, Bordas E, et al. Plant-derived sweetening agents: saccharide and polyol constituents of some sweet-tasting plants. *J Ethnopharmacol.* 1990; 28: 103-115.
- Lemónica I, Alvarenga C. Abortive and teratogenic effect of *Acanthospermum hispidum* DC and *Cajanus cajan* (L.) Millps. In pregnant rats. *J Ethnopharmacol.* 1994; 43: 39-44.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2002.
- Marzocca M. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
- Medeiros I. et al. Anais do X Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. 1988. Abstract 5/9, 7.
- Michalowsky M. Catálogo sistemático de las malezas del Alto Paraguay. Ministerio de Agricultura y Ganadería.

Asunción, Paraguay. Bol Nº 169 1954; (1): 158.

- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Mothana R, Lindequist U, Gruenert R, Bednarski P. Studies of the in vitro anticancer, antimicrobial and antioxidant potentials of selected Yemeni medicinal plants from the island Soqotra. *BMC Complement Altern Med*. 2009; 9:7.
- Noumi E, Dibakto T. Medicinal plants used for peptic ulcer in the Bangangte region, western Cameroon. *Fitoterapia*. 2000; 71: 406-412.
- Sanon S, Ollivier E, Azas N, Mahiou V, Gasquet M. Ethnobotanical survey and *in vitro* antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Burkina Faso. *J Ethnopharmacol*. 2003a; 86: 143-147.
- Sanon S, Barro N, Ollivier E, Azas N, et al. Antiplasmodial activity of alkaloids extracts from *Pavetta crassipes* and *Acanthospermum hispidum*, two plants used in traditional medicine in Burkina Faso. *Parasitol Res*. 2003b; 90: 314-317.
- Silva S, Almeida D, Paulo M. Estudo químico, antimicrobiano, moluscicida e toxicológico de *Acanthospermum hispidum* DC. XIV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. 17-20 sept 1996. Resumen F-232.
- Summerfield A, Keil G, Mettenleiter T, Rziha H, Saalmuller A. Antiviral activity of an extract from leaves of the tropical plant *Acanthospermum hispidum*. *Antiviral Res*. 1997; 36: 55-62.
- Summerfield A, Saalmuller A. Interleukin-2 dependent selective activation of porcine gamma delta T lymphocytes by an extract from leaves of *Acanthospermum hispidum*. *Int J Immunopharmacol*. 1998; 20: 85-98.

Tramontana

Nombre Científico: *Ephedra triandra* Tul. emmend J. H. Hunz.

Sinonimia: *Ephedra flava* F.P. Sm.

Familia: Ephedraceae.

Nombres populares:

Español: *tramontana, pico de loro, pico de gallo, frutilla del campo, solupe, fruto del quirquincho.*

Mocoví: *qotetáq letaá.*



Resumen

Ephedra triandra (Ephedraceae) es un arbusto que crece en el norte de Argentina, con muy poca información acerca de eventuales actividades biológicas. El contenido en efedrina de la planta es muy bajo en relación a otras especies del género.

Summary

Ephedra triandra (Ephedraceae) is a shrub that grows in Northern Argentina. There is virtually no chemical or pharmacological information for this species. The content of the alkaloid ephedrine has been reported to be lower than that of other species of the genus *Ephedra*.

Descripción botánica

Se trata de un arbusto erecto, ramoso, dioico, apoyante o rastrero, de hasta 2 metros de alto; pequeñas ramas cilíndricas y retamoides, de color verde apagado; hojas muy pequeñas, caducas, opuestas, membranosas, soldadas entre sí en la parte inferior conformando una vaina vasiforme de 2 mm, visibles en los entrenudos de las ramas. Las flores son en realidad estróbilos unisexuados que nacen a partir de los nudos de las ramas, con seis estambres en los pies masculinos. El fruto es rojizo, sésil, con dos semillas en su interior y con la porción seminífera excediendo las brácteas. La floración acontece en primavera (Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

La planta es originaria de Argentina (Parque Chaqueño occidental, bosques de caldén y región del monte) y de Bolivia. Crece preferentemente en las regiones áridas y semiáridas del noroeste, nordeste y centro del país. En bosques del este de Tucumán crece como arbusto apoyante, trepando sobre otros arbusto y árboles (Ragonese y Milano, 1984).

Agrotecnología de cultivo

No es una especie cultivada en la actualidad, pro-

cediendo el material de la recolección silvestre. Se reproduce por semillas o por estacas de los rizomas. Las semillas pueden ser colocadas en barro a 1 cm de profundidad, conformando líneas separadas en alrededor de 30 cm entre sí, con una distancia de 5 cm dentro de la línea. Entre los cuidados principales figuran el control de malezas y carpidas, así como el riego en el momento del transplante. La cosecha conviene realizarla a fin de otoño, cuando la concentración de principios activos es más alta. Estos activos llegan a su máxima expresión a partir del cuarto año (Herbotecnia, 2006).

Parte utilizada

Se emplean medicinalmente los tallos verdes.

Adulterantes

No se han mencionado. Sí en cambio, desde el punto de vista de la morfoanatomía vegetal, pueden existir confusiones con otras efedras. Al respecto, existen trabajos comparativos entre *E. triandra*, *E. tweediana* y *E. americana* (Scaglione y Gurni, 1991). Tener en cuenta que con el nombre de *tramontana* se menciona además a *Ephedra tweediana*, que presenta mayor altura (hasta 6 metros). (Alonso y Desmarchelier, 2005).

Historia

El nombre genérico *Ephedra* proviene del griego, y significa “sobre el agua”, aunque posiblemente se trate de una confusión de Plinio al referirse a los *equisetos* o *colas de caballo*, los cuales guardan una similitud con las partes aéreas de las efedras (Alonso y Desmarchelier, 2005). Su primera descripción botánica data de 1858. El encorvamiento que tienen las semillas en uno de sus extremos hace que se le conozca como “pico de loro”. Hieronymus (1882) hacía referencia al empleo de la infusión de los gajos para tratar el *empacho* en los niños. También como disurético, antisifilítico y antiblenorrágico (estos dos últimos usos a partir de la infusión de la raíz). Señaló además que los campesinos hacían cataplasmas con ella para consolidar fracturas óseas.

Usos etnomedicinales

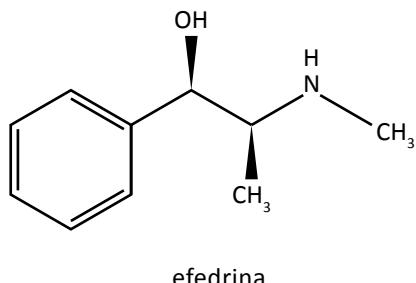
Las partes aéreas se emplean internamente como diurético, depurativo, antivenéreo y antirreumático. Asociado a pezuña de vaca (*Bauhinia sp*) se indica en casos de diabetes (Lichitz, 1974; Burgstaller Chiriani, 1994). Venator en la década del 50' (citado por Marzocca, 1997) recomendaba la infusión de los gajos junto a *muña muña* (*Satureja parviflora*) como infusión diurética y para tratar el empacho en los niños. Además, el cocimiento de la parte aérea para tratar reumatismo,gota, ciática y lumbalgia. Martínez Crovetto (1981) menciona que los indios Mocovíes emplean la decocción de la raíz como abortiva.

Otros usos

Venator (1952) menciona propiedades tinctóreas de las raíces, generando un tinte amarillento al mezclarse con un mordiente ácido. Los frutos suelen ser comestibles, aunque no son muy agradables al sabor (Kunkel, 1984). Esta planta constituye un recurso forrajero importante en regiones áridas y semiáridas del país.

Composición química

Partes aéreas: La planta contiene el alcaloide *efedrina*, aunque en porcentajes muy bajos respecto a otras Ephedras como *E. sinica* Stapf, *E. equisetina* Bunge, *E. intermedia* Schrenk et C. A. Meyer, *E. distachya* L., etc. En una muestra de polvo seco de partes aéreas procedentes de Catamarca se constató una cantidad de 0,038% (Correa, 1947; Calastreme Cortejarena, 1951). En muestras obtenidas de ejemplares de Porto Alegre (Brasil) no se pudo detectar (Boff et al., 2007).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se han realizado trabajos farmacológicos con esta especie, a efectos de validar su usos populares. La única información disponible radica en su componente alcaloideo *efedrina*, el cual se encuentra en pequeñas proporciones en la planta. Debe recordarse que la *efedrina* es una amina simpaticomimética, que posee una acción indirecta sobre receptores adrenérgicos pertenecientes al sistema nervioso simpático. Posee una débil actividad agonista sobre receptores α y β -adrenérgicos, lo cual permite desplazar la adrenalina desde las vesículas de almacenaje en neuronas presinápticas. Esta actividad se refleja en una acción estimulante sobre el centro respiratorio bulbar, generando liberación de noradrenalina en neuronas posganglionares, elevando así la presión arterial (por vasoconstricción periférica), el ritmo cardíaco y estimulando la diuresis. Puede, a su vez, generar un aumento transitorio de la glucemia junto a un incremento del gasto metabólico y termogénico (esto última se vincula con el uso de efedrina en fórmulas adelgazantes). No obstante, todas estas actividades quedarían reducidas a una mínima expresión en el ser humano, debido a las bajas concentraciones de *efedrina* halladas en la especie (Alonso, 2007)..

Efectos adversos - Toxicología

No han sido mencionados casos de intoxicación, ya sea en animales como en humanos. Ello obedecería a la baja concentración de *efedrina* que presenta la especie.

Contraindicaciones

La presencia de alcaloides del grupo feniletilamina en la especie hace que se restrinja su empleo interno durante el embarazo, lactancia y en niños menores de 6 años. No se deben administrar tratamientos con *E. triandra* en presencia de glaucoma de ángulo abierto, feocromocitoma, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, e taquiarritmias, hipertensión arterial y cuadros de psiconeurosis (Mayne Pahrma, 2004).

Interacciones medicamentosas

No administrar tratamientos en base a *E. triandra* en presencia de inhibidores de monoamino-oxidasa (IMAO) y anestesia general (Mayne Pharma, 2004).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: A partir de las partes aéreas o raíces (20-30 gr/l), tomando 2-3 tazas al día (Venator, 1952; Lifchitz, 1974; Burgstaller Chiriani, 1994).

Tintura: 20 gr en 100 cc de alcohol (60°). Tomar 25-30 gotas, 2-3 veces al día, en medio vaso con agua (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Alonso J, Desmarchelier C. Plantas Medicinales Autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en Atención Primaria de la Salud. Buenos Aires: LOLA, 2005.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario: Corpus, 2007.
- Boff B, Sebben V, Paliosa P, Azambuja I, et al. Investigação da presença de efedrinas em *Ephedra tweediana* Fisch & C.A. Meyer e em *E. triandra* Tul. (Ephedraceae) coletadas em Porto Alegre/RS. Rev Brasil Farmacogn 2007; 18(3): 394-401.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994; 198.
- Calastreme Cortejarena A. Estudio fitoquímico de tres especies argentinas del género *Ephedra*. Rev Invest Agríc 1951; 5 (4): 375-392.
- Correa B. Contribución al estudio químico de las Efedoras argentinas. Anal Farm Bioq. 1947; 18 (2): 70.
- Herboteca. "Tramontana", "Pico de Loro". www.herboteca.com.ar 18 mar 2006.
- Hieronymus (1882) *Plantae Diaphoricae Flora Argentinae*. Buenos Aires, Argentina. Ed. Kraft, Pp. 272:273.
- Kunkel G. Plants for Human Consumption. Londres (Inglaterra): Koeltz Scientific Books, 1984.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía práctica de Botánica medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974; 194.
- Martínez Crovetto R. Plantas reguladoras de la fecundidad utilizadas en la medicina popular del nordeste argentino. Parodiana. 1981; 1 (1): 97-117.
- Mayne Pharma. Ephedrine sulfate injection DBL (Approved Product Information). Melbourne: Mayne Pharma, 2004.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y substancias tóxicas de la Flora argentina. En: Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. 2 ed. Tomo II. Buenos Aires: Acme, 1984; 35, 49.
- Scaglione L, Gurni A. Estudios anatómicos-sistémáticos en *E. americana*. Comparación con *E. triandra*. Acta Farm Bonaer. 1991; 10 (2): 78-84.
- Venator C. Flora cordobesa. Córdoba (Argentina): La Flor del Inca, 1952; (1): 20,26.

Tusca

Nombre Científico: *Acacia aroma* Gill. ex Hook et Arn.

Sinonimia: *Acacia moniliformis* Gris.; *A. huarango* Ruiz ex J.F. Macbr.; *A. lutea* (Griseb.) Kuntze; *Vachellia lutea* Speg.

Familia: Leguminosae.

Nombres populares:

Español: *tusca, aromo, aromo negro, aromito, aromita, espinillo.*



Resumen

La tusca (*Acacia aroma* – Leguminosas) es una especie sudamericana con fuerte presencia en la región norte de nuestro país. El hallazgo de compuestos cianogénicos limita su empleo medicinal interno, a pesar de no haberse detectado efectos adversos en animales ni en su empleo popular humano. Recientes investigaciones dan cuenta del poder antimicrobiano de sus foliolos, lo cual podría resultar útil en el tratamiento de procesos infecciosos de la piel. Asimismo, se destaca su acción sobre el vector del Chagas y su actividad antileishmaníásica *in vitro*. No obstante, la información fitoquímica para esta especie es escasa, por lo que será necesario ahondar en este aspecto con el fin de determinar la naturaleza de los principios activos.

Summary

Acacia aroma (Leguminosae) is a South American species easily found in the Northern region of Argentina. Although no cases of toxicity have been reported neither in animals or man, the presence of cyanogenic compounds in this plant has limited its internal use. Recent studies have shown good antimicrobial activity in the aerial parts, together with interesting *in vitro* actions against Chagas and Leishmaniasis vectors. Although some pharmacological aspects of *A. aroma* may sound promising, further phytochemical information is needed in order to determine the nature of the active compounds present in the plant.

Descripción botánica

Pequeño árbol o arbusto de 2-7 metros de altura, caracterizado por presentar ramas flexuosas de corteza dura, rugosa, color rojizo o parduzco; estípulas espinosas de 0,5-6 cm de largo situadas en los nudos, geminadas, divergentes, de coloración blanco-amarillenta a pardo-rojiza; hojas alternas, de 10-20 cm de largo, con 10-20 pinas de 1,2-3 cm de longitud, cada una de las cuales presenta 20-30 pares de foliolos opuestos, leneales, glabros o pubescentes, de 2-3 mm de largo; flores pequeñas amarillentas, dispuestas en capítulos globosos en número de 1-5 en las axilas de las hojas superiores de los brotes; fruto conformado por una legumbre de 3-10 cm de largo por 1 cm de ancho, comprimido, con estrangulaciones en las semillas. La floración ocurre en primavera-verano y la fructificación desde fines

de primavera. Los frutos permanecen en el árbol hasta mediados del año (Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

Especie sudamericana distribuida en Chile, Paraguay y Argentina. En nuestro país se ubica en el noroeste, región cuyana y nordeste del país. Suele ser especie una especie ruderal que prefiere los suelos alcalinos (Marzocca, 1997).

Parte utilizada

Principalmente las partes aéreas, aunque también existen referencias acerca del uso de la raíz.

Historia

Hieronymus en 1882 menciona cualidades antisifilíticas para esta especie, siendo casi inexistentes las

referencias de su uso en la antigüedad. El nombre genérico *Acacia* deriva del griego *akakía*, término con el cual Dioscórides hacía alusión a determinados arbustos con espinos en Egipto.

Usos etnomedicinales

La infusión de las flores se emplea popularmente como eupéptico y en angor cardíaco (en este caso también la decocción de las hojas). La infusión del tallo y hojas se emplea como depurativo, diaforético y diurético. El jugo de la raíz sería antiséptico y el jugo del fruto astringente. La etnia Pilagá de Formosa utiliza la decocción de la raíz en forma externa como antiséptico (Filipov, 1997). En Salta emplean la hoja en infusión para tratar problemas intestinales (cólicos, diarreas), mientras que recomiendan la decocción del fruto por vía externa para tratar patologías cutáneas. (Pochettino y Martínez, 1998). En el Chaco paraguayo emplean las flores en decocción como antigripal, así como el macerado de las mismas en calidad de antitusivo (Mereles y Degen, 1997). En Brasil emplean el jugo de la raíz como antitusivo, antifebril y emético (Losada Gavilanes *et al.*, 1993).

Composición química

Son muy pocos los estudios fitoquímicos realizados hasta la fecha con esta especie. Solo se informa la presencia de compuestos cianogenéticos en corteza y hojas (Seigler *et al.*, 1979), la *trans-2,4,-dihidrochalcona* en las partes aéreas (Balansa *et al.*, 1999), y de taninos en los frutos.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

De los estudios biológicos llevados a cabo con esta especie destacan sus actividades antibacterianas y antileishmaniásicas.

Actividad antimicrobiana: De las distintas partes de la planta, los foliolos demostraron la mayor capacidad antibacteriana. El cocimiento de tallos y hojas frescas fue activo únicamente frente a patógenos Gram (+) a diferencia de los preparados alcohólicos que inhibieron, además, a gérmenes Gram (-). Los extractos alcohólicos de foliolos (96º) demostraron actividad inhibitoria *in vitro* frente a los siguientes gérmenes Gram (+): *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes*. También mostraron actividad frente a los microorganismos Gram (-) *Serratia marcescens*, *Acinetobacter sp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este espectro antimicrobiano resultaría, a juicio de los autores, superior al demostrado por especies similares tales como *Acacia caven* Mol. y *A. atramentaria* Benth. (Arias *et al.*, 2000).

Un estudio posterior demostró que el extracto etanólico de hojas, tallos y flores resultó activo *in vitro* frente a gérmenes Gram (+), incluyendo formas multi-resistentes, mientras que solo el extracto fluido de las hojas y flores demostró actividad frente a gérmenes Gram (-). Entre ambos extractos fluidos, el de hojas resultó ser el más potente. De acuerdo con los resultados observados, se comprobó actividad bactericida en los extractos, siendo que el extracto fluido de los foliolos sería la forma farmacéutica más eficaz para el abordaje de procesos infecciosos de piel (Arias *et al.*, 2004a; b). En consonancia con este estudio, Mattana *et al.* (2010) demostraron *in vitro* que los extractos etanólico y etilacetato presentan actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus* meticilina resistente y meticilina sensible, presentando una CIM valuada entre 2.5 a 10 mg/ml y 2.5 a 5 mg/ml, respectivamente.

Actividad en leishmaniasis y enfermedad de Chagas: La *trans-2,4,-dihidrochalcona* demostró actividad *in vitro* frente a formas promastigotes de tres cepas de Leishmania: *L. brasiliensis*, *L. amazonensis* y *L. donovani*. Los valores de IC₅₀ en epimastigotes fueron > 6 µg/ml y en tripomastigotes > 800 µg/ml. Dicha actividad inhibitoria también resultó activa en sangre de roedores infectada por tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* cepa "y" y sobre epimastigotes de *T. cruzi* cepa Tulahuen (Balanza *et al.*, 1999).

Otras acciones de interés: La riqueza en taninos del fruto justifica su empleo como astringente. Los extractos fluidos de flores y foliolos demostraron actividad antioxidante *in vitro* (Arias *et al.*, 2004).

Efectos adversos - Toxicidad

Si bien se señala la presencia de glucósidos cianogénicos en la corteza y hojas, no se han documentado casos de intoxicación en humanos ni en animales (Ragonese y Milano, 1984). Los estudios de toxicidad llevados a cabo sobre *Allium cepa* y *Artemia salina* han sido negativos (Arias *et al.*, 2002).

Contraindicaciones

Atento la falta de estudios que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda evitar su suministro en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

La presencia de glucósidos cianogénicos limita el empleo interno de esta especie. Popularmente se señala el empleo de la infusión en base a 20 g/l de hojas, para tomar hasta 3 tazas al día como antidiarreico y antifebril (Lifchitz, 1974). La tintura se prepara con 20 g de hojas en 100 cc de alcohol de 70º, tomándose 30 gotas 2-3 veces al día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Referencias

- Arias M, Gómez J, Sampietro A, Vattuone M, Isla M. Validación de los usos populares de *Acacia aroma* Gill. 1º Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000. Abstract P-128.
- Arias M, Jaime G, Gómez D, Vattuone M, Isla M. Citotoxicity and genotoxicity of *Acacia aroma* Gill.H.et.ARN pharmaceutical formulations. Bio Cell. 2002; 26 (1): 19.
- Arias M, Gómez J, Vattuone M, Isla M. Preparación y conservación de formas farmacéuticas con extractos de foliolos de *Acacia aroma*. Congresso Ibero-Americanico de Plantas Medicinais. Rio de Janeiro, Brasil. 20-23 may 2004. Abstract FF-1.
- Arias M, Gómez J, Cudmani N, Vattuone M, Isla M. Antibacterial activity of ethanolic and aqueous extracts of *Acacia aroma* Gill. ex Hook et Arn. Life Sci. 2004b; 75 (2): 191-202.
- Arias M, Gómez J, Vattuone M, Isla I. Formulation and conservation of a pharmaceutical form with leaf extracts from *Acacia aroma* Gill. ex Hook et Arn. Rev Brasil Fgnosia 2004c; 14(1): 30-32.
- Balanza E, Callapa J, Ruiz G, Almanza G, Bravo J. Actividad leishmanicida y tripanocida de *Acacia aroma* (Leguminosae). III Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 oct 1999. Abstract P-74.
- Burgstaller Chiriani C. *La Vuelta a los Vegetales*. 15 ed. Buenos Aires: Edicial, 1994.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indios Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 35-74.
- Hieronymus J (1882) Plantae Diaphoricae Florae Argentinae. *Bol. Acad. Cs. Córdoba*. 4: 199-598.
- Lifchitz A. Plantas medicinales. Guía práctica de Botánica medicinal. 2 ed. Buenos Aires: Prensa Médica, 1974.
- Losada Gavilanes M, Brando M, Cardoso C. Plantas daninhas cujas raízes, bulbos e rizomas sao empregadas em medicina popular. Daphne. 1993; 3: 14-19.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina, Indígenas y exóticas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mattana C, Satorres S, Sosa A, Fusco M, Alcará L. Antibacterial activity of extracts of acacia aroma against methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus*. Braz J Microbiol. 2010; 41(3):581-7.
- Mereles F, Degen R. Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal. Parodiana. 1997; 10: 75-89.
- Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina. Estudio etnobotánico en el departamento de Molinos, provincia de Salta. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Seigler D, Coussio J, Rondina R. Cyanogenic plants from Argentina. J Nat Prod. 1979; 42: 179-182.

Uvilla

Nombre Científico: *Cissus sicyoides* L.

Sinonimia: *Cissus brevipes* C.V. Morton & Standl.; *C. canescens* Lam.; *C. compressicaulis* Ruiz & Pav.; *C. elliptica* Schleidl. & Cham.; *C. obtusata* Benth.; *C. umbrosa* Kunth.; *Vitis sicyoides* (L.) Morales.

Familia: Vitaceae.

Nombres populares:

Español: *uvilla, cortina del cielo, cortina del diablo, insulina vegetal* (Argentina, Bolivia, Nicaragua), *bejuco castro, bejuco chirriador* (Colombia), *bejuco iasú* (Costa Rica), *bejuco-ubi* (Cuba), *bejuco comemano* (Guatemala, Honduras), *bejuco loco, bejuco sanalotodo, rondón, hierba del buey, molonqui, tripa de vaca, tripas de Judas, tumba vaqueros, vid silvestre* (México), *bejuco caro* (Rep. Dominicana, Venezuela), *sapo huasca* (Amazonas peruano), *ampato huasca, paja de culebra, ruiapato huasca, yedra, zapo huasca, puca ampato huasca, uva de culebra* (Perú).

Portugués: *insulina vegetal, cipó pucá, anil trepador, uva-brava, cortina-de-pobre, tinta-dos-gentios, achite, caavurana-de-cunham*.

Inglés: *toad vine, princess vine*.



Resumen

Cissus sicyoides (Vitaceae) es una planta trepadora de amplia distribución en el continente americano. Conocida por el nombre común de uvilla, esta especie ha despertado el interés científico en los últimos cinco años merced a su fama de planta hipoglucemiente, por lo que también se la conoce como la insulina vegetal. Si bien las primeras experiencias no demostraron una actividad hipoglucemante significativa, estudios más recientes parecen confirmar dicha actividad. No obstante, resulta prematura una virtual aplicabilidad en humanos, debido a la falta de ensayos clínicos que demuestren su efectividad en el hombre.

Summary

Cissus sicyoides (Vitaceae) is a widely distributed vine throughout the American Continent. Also known by the common English name of toad vine, one important use for this species is in the treatment of diabetes. Although preliminary investigations were unable to confirm this activity, recent studies have shown interesting hypoglycaemic action in the extracts. For this reason, the species has also become known by the common name of vegetable insulin. However, further clinical studies will have to be done in the future in order to justify the use of *C. sicyoides* in the treatment of this ailment.

Descripción botánica

Planta trepadora que alcanza una altura de 6 metros o más; follaje con ramas pubescentes, casi lámpanas; hojas simples, aovadas o aovadas-oblongas, de 2-15 cm de largo por 2-11,5 cm de ancho, agudas, acuminadas u ocasionalmente redondeadas en el ápice, truncadas o acorazonadas en la base, aserradas; pecíolos de 1-4 cm de largo; zarcillos delgados, a menudo tan largos como las hojas. Flores en cimas pedunculadas, cuatripétalas; disco en forma de copa adherido a la base del ovario, generalmente 4-lobado; estambres 4, insertos en el margen del disco; ovario 2-locular adherido a la base del disco, óvulos

2 en cada cavidad. Bayas subglobosas u obovoides, negras, de 7-10 mm de diámetro; semillas solitarias, obovoides, de 4-6 mm de largo (Roig, 1988).

Distribución geográfica - Ecología

Se distribuye ampliamente en áreas tropicales y subtropicales de América, abarcando desde el sur de EE.UU. y México hasta Brasil (estado de Paraná) y Argentina (provincia de Misiones).

Agrotecnología del cultivo

Teniendo en cuenta el carácter silvestre de la especie, no existe información sobre su cultivo. Se han

realizado técnicas de enraizamiento in vivo de estacas de *C. sicyoides*, con buenos resultados (Abreu et al., 2003).

Parte utilizada

Parte aérea.

Historia

En el siglo XIX se empleaba como purgante, contra hematomas y en gonorreas. En ocasión de una epidemia de influenza que azotó a Cuba a comienzos del siglo XX, esta planta fue empleada con muy buenos resultados (Roig, 1988). El hecho de hacer desarrollar la planta en glorietas, provoca que las raíces adventicias pendan de la misma formando una especie de cortina, que da origen al nombre vernáculo asignado en Argentina y Brasil. El parecido de sus hojas y frutos con el de la vid, hace que se conozca a esta especie con el nombre de *uvilla*.

Usos etnomedicinales

En Argentina y Brasil se emplea la parte aérea en infusión contra la diabetes. En Brasil también se emplea como antihipertensivo, antianémico, activador circulatorio, contra palpitaciones y como anticonvulsivante (Lorenzi y Abreu Matos, 2002). Mors (2000) menciona a la infusión en el tratamiento de problemas cardíacos, taquicardia, presión alta, y anemia, mientras que en la Amazonía brasileña el jugo de la planta tendría propiedades antiepilepticas.

En la región norte del Amazonas emplean las hojas, tallos y flores machacadas en forma tópica para tratar tumores e inflamaciones de piel (Castner et al., 1998). En Costa Rica y Venezuela emplean la hoja como antiinflamatorio. En Colombia y México emplean la decocción de la corteza como antirreumático. En Perú utilizan la planta entera como antiinflamatorio, digestivo, antihemoroidal y en afecciones respiratorias, hepáticas, renales y ginecológicas. La hoja en infusión tiene indicación de uso en casos de influenza, absesos y ganglios inflamados. Finalmente en México recomiendan aplicar las hojas como emplasto para consolidar fracturas (Germosén Robineau, 1995).

El uso medicinal de la *uvilla* también es común en América Central. Por ejemplo, en Cuba y Haití recomiendan la toma oral de la decocción de hojas y tallos (o raíz), frescas o secas, en afecciones del árbol respiratorio (tos, catarro, gripe, asma). En Curazao tiene uso como emenagogo y diurético. En República Dominicana y Haití emplean la hoja caliente a manera de emplasto local para reblanecer forúnculos y ganglios inflamados (Germosén Robineau, 1995; Roig, 1988).

Otros usos

La planta se cultiva como ornamental y como cerco vivo en jardines y huertas domésticas. Las *antocianidinas* del fruto son empleadas como materia colorante (Toledo et al., 1983).

Constitución química

Hojas: esteroles, terpenoides, compuestos fenólicos, compuestos grasos y flavonoides (Weniger et al., 1984). También se menciona la presencia de oxalatos de calcio (Morton, 1981) y del estilbeno resveratrol (Quilez et al., 2004). Un análisis fitoquímico de las partes aéreas confirmó la presencia de flavonoides (*kaempferol-3-ramnósido, quercetina-3-ramnósido*), esteroles (β -sitosterol y 3- β -O- β -D-glucopiranósilo-sitosterol) y cumarinas (Beltrame et al., 2002). Del extracto metanólico se aislaron tres nuevos flavonoides glicosilados: los *cissosides I, II, y III*) y un nuevo estilbeno del tipo benzofurano, la *cissusina* (Xu et al., 2009).

Frutos: Se menciona la presencia de las antocianidinas *cianidina, cianidina-3-arabinósido, cianidina-3-ramnosilarabinósido, delfinidina y delfinidina-3-O- β -D-glucósido* (Toledo et al., 1983).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La mayor parte de las investigaciones con *C. sicyoides* fueron realizadas en el área del metabolismo hidrocarbonado y lipídico. A continuación se detallan los mismos, incluyendo otros estudios de interés farmacológico.

Actividad hipoglucemiante - metabolismo lipídico:

Un primer trabajo que intentó evaluar la actividad hipoglucemiante de un extracto acuoso de partes aéreas de *C. sicyoides* (15%) en ratas aloxanizadas, luego de 4 semanas de tratamiento, no demostró efectos significativos. Por otra parte, el mismo extracto produjo un incremento (reversible) en la tasa plasmática de colesterol y triglicéridos de los animales (Beltrame et al, 2001). En otro estudio similar, el extracto acuoso de las hojas frescas administrado a ratas aloxanizadas durante 7 días en dosis orales de 100 y 200 mg/kg, demostró propiedades hipoglucemiantes del orden del 25% y 22%, respectivamente. El extracto redujo, en ambas dosis, los niveles elevados de triglicéridos en los animales, aunque no se observaron modificaciones en los niveles plasmáticos de colesterol. El máximo nivel hipoglucemiente (25%) e hipotriglicerimante (48%) se observó al 4º día de tratamiento con la dosis de 200 mg/kg. No se observaron alteraciones en los niveles plasmáticos de transaminasa con ninguna de las dosis (Viana et al, 2004).

Un nuevo trabajo demostró que la administración del mismo extracto a ratas aloxanizadas, durante un período de 60 días, redujo en un 45% los niveles de *glucosa* en sangre (Salgado *et al.*, 2009). Recientemente se pudo constatar que el suministro de la infusión de *C. sicyoides*, más allá de reducir los niveles de glucemia en sangre, producen hiperplasia de los islotes de Langerhans en páncreas, generando en consecuencia hiperinsulinemia (Martins *et al.*, 2012).

El suministro de una decocción de *C. sicyoides* a ratas con diabetes bajo inducción con *estreptozotocina*, produjo una disminución en la ingestión de alimentos y líquidos, como así también del volumen urinario excretado. Por otra parte, los animales mostraron una disminución en los niveles sanguíneos y urinarios de *glucosa*, y en los niveles de *urea* en orina. El metabolismo lipídico no se vio afectado por el tratamiento. Los animales normoglucémicos tratados con la misma decocción no exhibieron cambios en los parámetros señalados, sugiriendo que el modo de acción de la planta en el modelo diabético no se relaciona con el de la *sulfonilurea* o *insulina*, pero sí con el de las *biguanidas*, este último mecanismo a través de la inhibición de la gluconeogénesis (Pepato *et al.*, 2003).

En un ensayo clínico de fase II, se determinó la capacidad hipoglucemante de una infusión de hojas *C. sicyoides* preparada al modo tradicional (1 g de polvo de las hojas secas diluido en 150 ml de agua caliente, dejando en reposo 10 minutos, dándose en dosis única por espacio de 7 días). La infusión fue suministrada a dos grupos de pacientes: un grupo de intolerantes a la glucosa, y un segundo grupo de pacientes diabéticos tipo II. Terminado el ensayo se pudo constatar que en el primer grupo la infusión tuvo obtuvo un descenso muy significativo de la glucemia a los 120 minutos, pero sin aumentos de la insulinemia. En el grupo de pacientes diabéticos, el resultado hipoglucemante no fue significativo (Bandeira Santos *et al.*, 2008).

Actividad antiinflamatoria - antialérgica: Un estudio efectuado con la decocción del tallo de *C. sicyoides* (300 y 500 mg/kg, vía oral) demostró efectos antiinflamatorios en el modelo de edema plantar inducido con *caragenina* en ratas. En un modelo de edema auricular en ratas (inducido por tetradecanoilforbol), el mismo extracto (dosis 3-5 mg/animal, vía tópica) también produjo una disminución del 50% respecto al grupo control (García *et al.*, 2000). Por otro lado, el extracto metanólico de partes aéreas (dosis de 0,5 mg/ml) demostró una inhibición significativa (41.1%) de la síntesis de *histamina* en mastocitos peritoneales. El efecto fue aún mayor (82.4%) con el componente mayoritario de dicho

extracto, *resveratrol*, en dosis de 250 uM. Los resultados obtenidos indican que el efecto antialérgico del extracto es de tipo antihistamínico, en el cual el *resveratrol* juega un papel importante, no solo como elemento antialérgico sino también como antiinflamatorio (Quilez *et al.*, 2004). De acuerdo con los estudios realizados por el grupo TRAMIL en el área caribeña, se podría recomendar una dosis de 50 g de materia vegetal para ser aplicado en uso tópico en casos de forúnculos, absesos y adenopatías (Carballo, 1994).

Área infectológica: El extracto etanólico de hojas demostró una actividad antibacteriana débil frente a *Candida albicans* (Le Grand y Wondergem, 1986). Frente a *Bacillus subtilis*, tanto el extracto metanólico como el extracto acetato de etilo de las partes aéreas demostraron una respuesta inhibitoria significativa. Del último extracto se aislaron, mediante un fraccionamiento bioguiado, dos compuestos esterólicos que serían los responsables de dicha actividad. La CIM de dichos compuestos fue de 50-100 µg/ml (Beltrame *et al.*, 2001; Cortez *et al.*, 1997). En otro estudio microbiológico se observó que la fracción acetato de etilo de las partes aéreas y los compuestos esterólicos aislados de ella no poseen actividad *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Beltrame *et al.*, 2001). Con respecto a la actividad antiviral, cabe destacar que no se observó actividad en un extracto liofilizado obtenido de la decocción de hojas y tallos (en concentraciones de 50-100-150 y 200 µg/ml) frente a cepas del virus de la Influenza-A (Scull Lizama *et al.*, 2000).

Aparato respiratorio: La decocción de hojas y tallos no demostró actividad broncodilatadora en cobayos, previa inducción contráctil con histamina y acetilcolina (Carvajal *et al.*, 1983). En un estudio *in vivo* en conejos, LOS extractos acuosos de la parte aérea no demostraron efectos broncodilatadores ni moduladores de la adaptabilidad pulmonar (Camarbar, 1992).

Otras acciones de interés: Un estudio efectuado en ratones dio cuenta de la actividad anticonvulsivante de infusiones de hojas y tallos en dosis entre 250-500 mg/kg. La misma se verificó en un modelo de convulsiones inducidas por *pentilentetrazol* y electroshock. También se detectó efecto depresor sobre SNC (Elizabethsky *et al.*, 1988; Cuellar Cuellar, 1988). La decocción de hojas frescas (20 g/100 ml) no presentó actividad antiserotoninérgica en un modelo de tiras de fundus gástrico aislado de ratas (Guardarrama *et al.*, 1992).

El extracto acuoso de tallos y hojas demostró, en dosis de 0,033 ml/l, una fuerte actividad úterocontráctil en útero aislado de ratas (Feng *et al.*, 1964). De manera similar, el extracto acuoso de partes aéreas demostró efecto contráctil, dosis-dependiente, en anillos de aorta aislados de cobayos. En el mismo modelo se observó, además, un incremento del efecto contráctil de *norepinefrina*, tanto en presencia como en ausencia de *calcio*. Sobre el mecanismo de acción pro-contráctil se postula que *C. sicyoides* incrementa la entrada de *calcio* a nivel de membrana celular, a la vez que actúa sobre los depósitos internos de *calcio*, posiblemente sobre el retículo endoplasmático (García *et al.*, 1997).

Otro extracto demostró una actividad citostática moderada frente a cultivos tumorales de células Hep-2 (Sáenz *et al.*, 2000). A nivel vascular, el extracto hidroalcohólico y su fracción metanólica demostraron una relajación de los cuerpos cavernosos de ratas, junto con una liberación de óxido nítrico, lo cual estaría mediado por receptores muscarínicos (Bento *et al.*, 1998). Las *antocianidinas* del fruto le brindan a esta especie propiedades vasculoprotectoras y antioxidantes (Alonso, 2004). En el ensayo de ABTS el extracto acuoso mostró una marcada actividad antioxidante ($IC_{50} = 13.0+/-0.2$ microg/mL), así como también en los ensayos de actividad atrapadora de radicales libres *in vitro* ($IC_{50} = 60.0+/-2.3$ microg/mL) y actividad MPO (oxidación de *guayacol*) (Khalil *et al.*, 2008).

A nivel gástrico, se observó que la administración de un extracto metanólico redujo en forma significativa las lesiones gástricas inducidas por diferentes agentes ulcerogénicos (0.3 M HCl/60% EtOH, etanol absoluto, *piroxicam* y ligadura de píloro) en roedores. El extracto administrado por vía oral también incrementó el volumen gástrico sin ejercer un efecto antisecretorio. El mecanismo de acción involucra la defensa de la mucosa gastrointestinal mediada por grupos ON y SH y actividad antioxidante, sin afectar la microcirculación en los tejidos (de Paula Ferreira *et al.*, 2008).

Toxicología - Efectos adversos

Hasta el presente, no se reportaron efectos adversos y/o tóxicos en humanos. Estudios de toxicidad

aguda en ratas no demostraron mortandad en los animales tras el suministro oral de extractos acuosos. La DL_{50} para dicho extracto, administrado por vía intraperitoneal, fue considerada muy segura, requiriendo dosis excesivamente elevadas para empezar a observar toxicidad (García *et al.*, 2000). Estudios de citotoxicidad efectuados con un extracto acuoso liofilizado obtenido por decocción de hojas y tallos en células MCDK (células de riñón de perro), resultaron negativos en las seis concentraciones ensayadas: 50-100-150-200-250 y 300 μ g/ml (Scull Lizama *et al.*, 2000). No obstante el suministro oral de extractos alcohólicos e hidroalcohólicos de la hoja seca de *Cissus sicyoides* mostraron acción abortiva y teratogénica en ratas embarazadas en dosis de 300, 600 y 1000 mg/kg (Rodrigues de Almeida *et al.*, 2006). Asimismo, el extracto hidroalcohólico suministrado a ratas en dosis de 5,0 g/kg, vía oral, y 2,0 g/kg por vía intraperitoneal, generó hepatotoxicidad en los animales, con elevaciones en los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina (Cavalcanti de Vasconcelos *et al.*, 2007). El suministro oral a ratas de la infusión de las hojas (5%) durante 42 días produjo una disminución de la masa mineral ósea a través de la observación del fémur de los animales (Alves da Silva *et al.*, 2013).

Contraindicaciones

La actividad úterocontractil demostrada en ratas por la infusión de hojas y tallos (Feng, 1964), contraindica su empleo en mujeres embarazadas. La presencia de oxalato de calcio (Morton, 1981) contraindica su empleo en casos de hipercalcemia y antecedentes de litiasis. La actividad depresora central observada en ratas haría inapropiado su empleo en casos de crisis asmáticas (Germosén Robineau, 1995).

Formas galénicas

Infusión (tradicional): 1 g de polvo de las hojas secas diluido en 150 ml de agua caliente, dejando en reposo 10 minutos. Tomar dos tazas diarias.

Referencias

- Abreu I, Pereira Pinto J, Vilela Bertolucci S, Ramalho de Moraes A, et al. Propagación *in vitro* e *in vivo* de *Cissus sicyoides*, una planta medicinal. Acta Amaz. 2003; 33: 1-7.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alves da Silva P, Da Silva Leal A, Correia dos Santos A, Soares da Costa C, Teles Boaventura G, Oliveira Sabaa Sur A. The intake effects of *Cyssus sicyoides* drink on body mass, glycemia and femur parameters in male rats. Nutr Hosp. 2013; 28(5):1757-9.
- Bandeira Santos H, Modesto Filho J, Formiga Melo M, Vasconcelos T, et al. Avaliação do efeito hipoglicemiante de *Cissus sicyoides* em estudos clínicos fase II. Bras J Pharmacogn 2008; 18(1): 70-76
- Beltrame F, Pessini G, Doro D, Pardo Dias (h) B, et al. Evaluation of the antidiabetic and antibacterial activity of *Cissus sicyoides*. Braz Arch Biol Technol. 2001; 21-25.
- Beltrame F, Ferreira A, Cortez D. Coumarin glycoside from *Cissus sicyoides*. Nat Prod Lett. 2002; 16: 213-216.
- Bento A, Andrade R, Gazola de Freitas Silva G, Silva P, Faria M. Verificação de efeitos cardiovasculares de relaxamento do corpo cavernoso isolado de coleho e de diferenciação celular de herpetomonas induzidos por extratos de plantas medicinais de Minas Gerais e suas frações. Univ. de Minas Gerais, Brasil, 1998.
- Cambar P. Efecto de los extractos acuosos de *Cissus verticillata* L. en volúmenes y mecánica respiratoria. TRAMIL VI. Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
- Carballo A. Plantas medicinales del Escambray cubano. Apuntes Científicos. TRAMIL VII. San Andrés (Colombia): Enda-Caribe, 1994.
- Carvajal D, Casaco A, Arruzazabala L, González R, et al. Evaluación farmacológica de extractos de plantas con reportes en medicina popular como cardiotónicos, hipotensores o antiasmáticos. Rev Planta Med. 1983; 3: 15-22.
- Castner J, Timme S, Duke J. A Field Guide to Medicinal and Useful Plants of the Upper Amazon. Gainesville, FL (EEUU): Feline Press, 1998.
- Cavalcanti de Vasconcelos T, Modesto Filho J, Melo Diniz M, Bandeira Santos H, et al. Estudo toxicológico pré-clínico agudo com o extrato hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). Rev Brasil Fgnosia. 2007; 17(4): 583-591.
- Cortez D, Ignochevski R, Abreu Filho B, Campos E, Nakamura C. Antibacterial activity of methanolic extract of *Cissus sicyoides* L. II Congreso Mundial de Plantas Medicinales y Aromáticas. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-367.
- Cuellar Cuellar C. Informe presentado en el Taller TRAMIL III. La Habana (Cuba): Enda-Caribe/MINSAP, 1988.
- De Paula Ferreira M, Nishijima C, Seito L, Dokkedal A, et al. Gastroprotective effect of *Cissus sicyoides* (Vitaceae): involvement of microcirculation, endogenous sulfhydryls and nitric oxide. J Ethnopharmacol. 2008; 117: 170-4.
- Elizabetsky E, Carrera M, Texeira K, Muller A, Moura B. Atividade anticonvulsivante do cipó pucá (*Cissus sicyoides*). Resúmenes do X Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. São Paulo, Brasil, 1988.
- Feng P et al. Pharmacological screening of some west indian medicinal plants. J Pharm Pharmacol. 1964; 16: 115-119.
- García M, Quilez A, Sáenz M, Martínez Domínguez M, De la Puerta R. Anti-inflammatory activity of *Agave intermixta* Trel. and *Cissus sicyoides* L.; species used in the Caribbean traditional medicine. J Ethnopharmacol. 2000; 71: 395-400.
- García X, Cartas Heredia L, Lorenzana Jiménez M, Gijón E. Vasoconstrictor effect of *Cissus sicyoides* on guinea-pig aortic rings. Gen Pharmacol. 1997; 29: 457-462.
- Germosén Robineau L (Ed.). Hacia una Farmacopea caribeña. Tramil 7. Santo Domingo: Enda-Caribe, 1995.
- Guardarrama I, Franco A, Romero M. Estudio preliminar de las propiedades antiserotoninérgicas de *Cissus sicyoides* L. TRAMIL VI. Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
- Khalil N, Pepato M, Brunetti I. Free radical scavenging profile and myeloperoxidase inhibition of extracts from antidiabetic plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*. Biol Res. 2008; 41: 165-71.
- Le Grand A, Wondergem P. Activités antimicrobiennes et études bibliographiques de la toxicologie de dix plantes médicinales de la Caraíbe. Seminario TRAMIL II. Santo Domingo, Rep. Dominicana, 1986.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. San Pablo (Brasil): Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.
- Martins R, Martins J, Assis I. Avaliação do possível efeito protetor da planta *Cissus sicyoides* em camundongos com diabetes induzido por aloxano. Rev Fitoterapia. 2012; 12(1): 117.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Morton J. Atlas of Medicinal Plants of Middle America. Springfield III. Illinois (EEUU): Charles Thomas Publ. 1981.
- Pepato M, Baviera A, Vendramini R, Pérez Mda P, et al. *Cissus sicyoides* in the long-term treatment of streptozotocin-diabetic rats. Biotechnol Appl Biochem. 2003; 37 (Pt 1): 15-20.

- Quilez A, Sáenz M, García M, De la Puerta R. Phytochemical analysis and anti-allergic study of *Agave intermixta* Trel. and *Cissus sicyoides* L. *J Pharm Pharmacol.* 2004; 56: 1185-1189.
- Rodrigues de Almeida E, Goncalves de Oliveira J, Freitas Soares R, Lindoso Couto G. The Action of Extract of the Dry Leaves of *Cissus sicyoides* L. in Pregnant Rats. *Acta Farm Bonaerense* 2006; 25 (3): 421-4.
- Roig J. *Plantas Medicinales Aromáticas o Venenosas de Cuba*. Tomo 1. 2 ed. La Habana: Científico-Técnica, 1988.
- Sáenz M, García M, Quilez A, Ahumada M. Cytotoxic activity of *Agave intermixta* L. (Agavaceae) and *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). *Phytotherapy Res.* 2000; 14: 552-554.
- Salgado J, Mansi D, Gagliardi A. *Cissus sicyoides*: analysis of glycemic control in diabetic rats through biomarkers. *J Med Food.* 2009; 12: 722-7.
- Scull Lizama, Miranda Martínez M, Caballero Pérez O. Contribución al estudio de *Cissus sicyoides* L. (bejuco-ubí). *Rev Cubana Plantas Med.* 2000; 34(2): 1-6.
- Toledo M, Reyes F, Iaderoza M, Francis J, Draetta I. Anthocyanins from anil trepador (*Cissus sicyoides*). *J Ethnopharmacol.* 1983; 11: 203-221.
- Viana G, Medeiros A, Lacerda A, Leal L, et al. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extracts from *Cissus sicyoides* L. *BMC Pharmacol.* 2004; 4: 9.
- Weniger B, Savary H, Daguihl R. Tri phytochimique de plantes de la liste TRAMIL. TRAMIL I. Puerto Príncipe (Haití): Enda-Caribe. Orstom Fac Médicine, 1984.
- Xu F, Matsuda H, Hata H, Sugawara K, et al. Structures of new flavonoids and benzofuran-type stilbene and degranulation inhibitors of rat basophilic leukemia cells from the Brazilian herbal medicine *Cissus sicyoides*. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 2009; 57: 1089-95.

Vara de oro

Nombre Científico: *Solidago chilensis* Meyen.

Sinonimia: *Solidago linearifolia* DC., *S. marginella* DC.

Familia: Asteraceae (Compositae)

Nombres populares:

Español: *vara de oro*, *vara amarilla*, *vara de San José*, *romerillo amarillo*, *romerillo dorado*, *penachillo*, *punta de lanza*, *saucillo*, *yerba de los indios*, *yerba lanceta*.

Portugués: *arnica*, *arnica-do-Brasil*, *erva-lancêta*, *erva-de lagarto*, *espiga-de-ouro*, *lanceta*, *macela-miúda*, *rabo-de-rojão*, *sapê-macho*.

Inglés: *goldenrod*.

Guaraní: *mberí ivotí*, *mbuyuchi*, *mbuy say ju*.



Resumen

La vara de oro (*Solidago chilensis* – Asteraceae) es una especie empleada popularmente tanto en Argentina, Chile y sur de Brasil, especialmente como sedante, diurético y vulnerario (vía tópica). Los estudios científicos realizados hasta la fecha revelan una eventual utilidad en el área cosmética (a partir de la alta estabilidad de su aceite esencial), como así también en infecciones dermatológicas por estafilococo, y lesiones gástricas. Estudios recientes también han demostrado actividad antiinflamatoria.

Summary

South American goldenrod (*Solidago chilensis* – Asteraceae) is a medicinal plant mostly used in Argentina, Chile and Southern Brazil. The main uses of this species are as a sedative, diuretic, and vulnerary (topical use). To-date, research indicates that, due to its high stability, the essential oil could be of interest in cosmetics. Some results have also been interesting in the field of infectology (dermatological level) and gastric ulcers. Recent studies have also shown anti-inflammatory activity.

Descripción botánica

Hierbas anuales, monóicas, perennes, rizomatosas, glabras, con tallos erguidos, delgados, foliosos hacia el ápice, cerca de 1 m de altura. Las hojas son alternas, simples, sésiles, linearlanceoladas, de 4 a 8 cm de largo por 0.5 a 0.8 cm de ancho, trinervias. Flores en capítulos, amarillas, dimorfas: las marginales femeninas, zigomorfas, de corola ligulada, las centrales hermafroditas, actinomorfas, de corola tubulosa, en capítulos radiados, numerosos, con involucro pluriseriado, acampanado, de 4 a 5 mm de alto, en pseudopanículas más o menos contraídas. El fruto es un aquenio cilíndrico, algo pubescente, con pappus blanco (Líate et al, 1998; Oliveira Simões, 1986).

resto de América austral. Crece en campos abandonados o bordes de caminos, y en suelos húmedos y modificados, y se la considera una maleza en varios cultivos comerciales (Marzocca, 1997). Comienza a vegetar a mediados o fines de primavera y florece en verano y otoño.

Agrotecnología del cultivo

Por el momento no se desarrolló el cultivo de la especie. Sin embargo, un estudio sobre las características de la germinación de las semillas (Correia et al., 1999) indica que la temperatura óptima sería de 20°C y que la misma no se produce en condiciones de oscuridad y en un período de 14 días, por lo que las semillas serían fotoblásticas. El porcentaje de germinación resultó relativamente bajo, entre 8,2 y 20%. La alternancia de temperaturas de 20° y 30°C no influyó en la germinación, y el peso de las semillas, en promedio, se calculó en 0,026 1 g por cada 100 unidades. Merced a su sistema subterráneo

Distribución geográfica - Ecología

Se considera que el género *Solidago* es americano, con una sola especie europea. Es una planta nativa del centro y sur del Brasil, Uruguay, Argentina, Paraguay y Chile, aunque también es frecuente en el

muy desarrollado, la especie forma manchones a menudo muy extensos, en los sitios húmedos de los médanos, baldíos y a los costados de los caminos. Aunque produce un bello efecto visual en los lugares donde crece espontáneamente, su cultivo no es recomendable porque tiende a hacerse invasora y de difícil erradicación.

Parte utilizada

Hojas e inflorescencias.

Adulterantes

No se mencionan para esta especie. Sin embargo, pueden existir confusiones de nomenclatura con otras especies también conocidas como *árñica* en el Brasil, tal es el caso de *Porophyllum ruderale* (Jacq.) Cass.

Historia

Desde el punto de vista etimológico, el nombre *Solidago* proviene del latín *solidus*, sólido, firme y *agere*, hacer. Su empleo medicinal data del período colonial, a partir del año 1710 (Oliveira *et al.*, 2004). El aceite esencial de *S. chilensis* fue enviado en el transbordador Atlantis, en la misión espacial que tuvo lugar entre el 19 y 29 de mayo de 2000, como parte de uno de los experimentos SEM-NASA-CONAE (Space Experiment Module-National Aeronautics and Space Administration-Comisión Nacional de Actividades Espaciales) que participaron en el vuelo STS 101 de este transbordador. Las muestras enviadas al espacio fueron sometidas a las siguientes condiciones: tiempo de aislamiento, aceleración de 4 G en el despegue, microgravedad, rayos cósmicos, y temperaturas que oscilaron entre los -37°C y 27°C (González *et al.*, 2000).

Usos etnomedicinales

S. chilensis corresponde al equivalente americano de *S. virgaurea*, de amplio uso medicinal en Europa y Japón. En Argentina, la raíz es considerada anticefálgica (Toursarkissian, 1980). Lahitte y Hurrell (1998) indican que el cocimiento de las hojas, por vía oral, es diurético y sedativo, y el de las raíces es anticefálico y antilitiásico. También se aplica en fomentos como vulnerario. En la provincia de Corrientes, las inflorescencias se hierven o estrujan en agua, y luego se ponen al sol, con el agregado de hojas de tilo del campo (*Heteropterys angustifolia*) y de yerba buena (*Mentha rotundifolia*). Este preparado se utiliza, en baños, para curar a las criaturas que sufren de crisis nerviosas (Martínez Crovetto, 1981).

También se utiliza *S. chilensis* var. *megapotamica* DC. Cabr., conocida con el nombre vernáculo de *virga áurea* o *yerba lanceta*, como vulneraria y an-

tihemorrágica. En la provincia de Misiones la etnia guaraní emplea la planta entera como “limpieza del cuerpo” (Amat y Yajía, 1998). En Brasil es considerada amargo, estomáquito, vulnerario, y efectivo en el tratamiento de traumatismos, en general como reemplazo de *Arnica montana* (Mors *et al.*, 2000).

En el estado de Rio Grande do Sul, se usa internamente en disturbios del tracto intestinal y externamente como cicatrizante (Oliveira Simoes, 1986). En medicina veterinaria sus inflorescencias secas son quemadas y aplicadas localmente para el tratamiento de infecciones complicadas con adenitis en el pescuezo de los caballos (Mors *et al.*, 2000). En la Mata Atlántica (Brasil), el macerado de la planta entera en aguardiente es usado contra dolores musculares, golpes y picaduras de insectos. En tanto, la decocción por vía interna se emplea como sedante y digestivo (Di Stasi e Hiruma Lima, 2002).

Constitución química

Hojas y flores: Se caracterizó el aceite esencial, cuyos componentes mayoritarios son *terpenos* y *compuestos oxigenados*. Se menciona la presencia de 36 componentes en el mismo, siendo el principal un diterpeno labdánico poco común denominado *pumiloxida*. Otros constituyentes de importancia incluyen al *limoneno* y varios *sesquiterpenos*, entre ellos el *g-cadineno* (Vila *et al.*, 2002). De las hojas se aislaron *flavonoides*, destacando principalmente *quercitrina* (Torres *et al.*, 1987), *grupos fenólicos*, *tanninos*, *saponinas* y *oxidatas* (Gupta, 1995).

Inflorescencias: *flavonoides* libres y glicosilados, de la familia del *kaempferol* y *quercetina* entre otros.

Raíces: *Diterpenos* con esqueleto labdánico (*solidagenona*) y clerodánico, *3-metoxibenzenaldehído* y *acetofenona* (Gerth *et al.*, 2000; Oliveira Simoes, 1986; Torres *et al.*, 1989), *ácido clorogénico* (0,5%) y *rutina* (0,4%). En ejemplares silvestres se ha cuantificado la *solidagenona* entre 0,5% y 3,5% (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2005).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Aunque *S. chilensis* no se estudió con profundidad desde el punto de vista farmacológico, existen algunos estudios preliminares de importancia:

Actividad antimicrobiana: El diterpeno *solidagenona* presente en el extracto etéreo de *S. chilensis* demostró actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, presentando un halo de inhibición de 20 mm (Oliveira *et al.*, 2004). Frente al mismo germen el extracto hidroalcohólico (30:70) de las hojas también demostró actividad inhibitoria *in vitro*, con una CIM= 0,1 mg/ml (Duarte *et al.*,

2004). El aceite esencial de las hojas mostró actividad antifúngica *in vitro* frente a diferentes hongos filamentosos y una levadura, observándose la mayor actividad en los patógenos dermatofíticos *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes* (Vila et al., 2002). Un reciente estudio efectuado con el aceite esencial de las hojas reveló actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Candida albicans* (Duarte et al., 2005).

Actividad antiinflamatoria: En un modelo de edema inflamatorio dérmico en conejos bajo inducción por veneno proveniente de *Bothrops alternatus*, se observó un escaso efecto antiinflamatorio del extracto diclorometánico de hojas y flores (Martins Melo et al, 2003).

Los extractos acuosos de las hojas, inflorescencias y rizomas mostraron actividad antiinflamatoria e inhibición celular en un modelo de inflamación inducida con *caragenina* en ratones. La mayor actividad se observó para el extracto del rizoma, junto con la correspondiente fracción butanólica. En los dos últimos también se observó una disminución en la producción de mediadores pro-inflamatorios así como una inhibición en la infiltración de los leucocitos que participan en dicho proceso (Goulart et al., 2007; Liz et al., 2008).

La administración tópica (12.5-50mg/kg) o intraperitoneal (25 o 50mg/kg) del extracto hidroalcohólico de las partes aéreas redujo el edema auricular (>25% reducción) en ratas experimentales. Las aplicaciones intraperitoneales con 25mg/kg del extracto inhibieron la migración de células polimorfonucleares hacia la cavidad inflamada (aprox. 50%). El mecanismo de acción incluye una inhibición en las interacciones leucocito-endoteliales. Los principales componentes del extracto serían la *rutina* y el *ácido caffeoiquinico* (Tamura et al., 2009).

En un ensayo clínico a doble ciego y con control placebo en 20 individuos con lumbago se observó que dos aplicaciones diarias de un gel con 5% de extracto en *glicol* durante un período de 15 días se observó una reducción significativa en la percepción del dolor y un incremento significativo en la flexibilidad de los pacientes (da Silva et al., 2010)

Actividad antioxidante: En virtud del rico tenor en compuestos flavonoides presentes en *S. chilensis*, se realizó un estudio por el cual se determinó la capacidad antioxidante de diferentes extractos de las inflorescencias mediante la utilización de un método espectrofotométrico que determina la disminución de color en una solución de *β-caroteno* en presencia de peróxido de hidrógeno 0.1%, y utilizando BHT como sustancia de referencia. Se identificaron

dos fracciones con actividad antioxidante 40% mayor a la observada para BHT, una de las cuales estaría compuesta en un 52% por *quercetina* (Güntner et al., 1999).

Aparato digestivo: Se observó actividad antiespasmódica en un extracto de las partes aéreas, atribuyéndose la misma a la presencia de flavonoides (Oliveira Simões, 1986). Por otro lado, se observó que los *diterpenos labdánicos* y sus derivados de las partes aéreas poseen actividad gastroprotectora en modelos de ulcerogénesis experimental en ratas (Rodríguez et al., 2002; Schmeda-Hirschmann et al., 2002).

Otras acciones de interés: Los resultados obtenidos con el aceite esencial de muestras enviadas al espacio sometidas a diferentes condiciones (tiempo de aislamiento, aceleración de 4 G en el despegue, microgravedad, rayos cósmicos, y temperaturas entre -37°C y 27°C) demostraron una notable estabilidad en la composición cuantitativa. Esta característica sería relevante si se planteara el uso del mismo en cosmética y/o perfumería (González et al., 2000). Se comprobó que la *solidagenona* posee los rasgos estructurales adecuados para su transformación en compuestos bioactivos frente a larvas de insectos. En este sentido ya se iniciaron transformaciones químicas tendientes a la preparación de estos productos (Cifuentes et al., 1998).

Recientemente se evaluó la actividad gastroprotectora de un extracto en ratones con úlceras gástricas inducidas con *etanol*, en dosis de 125, 250, 400, 800, 1200, y 2000 mg/kg. También se evaluó la toxicidad aguda del extracto a 2000 mg/kg. Se observó una actividad antiulcerogénica significativa para todas las dosis estudiadas, sin señales de toxicidad (Bucciarelli et al., 2010). Por último, el extracto hidroalcohólico de *S. chilensis* demostró reducir en ratas hiperglucémicas y obesas, los niveles de los factores NF κB, p-IκB y p-JNK, todos ellos vinculados a la resistencia a la insulina en pacientes obesos o prediabéticos (Melo et al., 2011).

Toxicología - Efectos adversos

No se han reportan casos de toxicidad ni efectos adversos para esta especie. Sin embargo, Matos (2002) citando a Corrêa et al (1998), menciona la eventual toxicidad del uso interno de esta planta, posiblemente tomando en consideración la prohibición de empleo interno de *Arnica montana*. Recordemos que a *S. chilensis* se le conoce en Brasil con el nombre de *falsa árnica*. Respecto a estudios de toxicidad, fue llevado a cabo un estudio de toxicidad aguda en ratas con el extracto acuoso, en dosis de 2.000 mg/k/día

(dosis límite para toxicidad aguda). Terminado el ensayo, se verificó que el extracto no produjo alteraciones del comportamiento ni de la actividad locomotriz en los animales. Luego de realizada la autopsia, no se observó en ningún caso alteraciones macroscópicas ni microscópicas de los principales órganos. Por lo tanto, el suministro de extractos acuosos de vara de oro por vía oral no entrañarían riesgos para el hombre ((Bucciarelli *et al.*, 2007).

Contraindicaciones

No conocidas hasta la fecha. En vista de la ausencia de datos que confirmen la inocuidad de *S. chilensis* en el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribirla en dichas circunstancias.

Formas galénicas

Popularmente se emplea en forma tópica (infusión de partes aéreas) o por vía interna al 2% (Parker 1982). Tomando en cuenta las recomendaciones para *Solidago virgaurea* en Europa (especie muy emparentada), la ESCOP aconseja 3-4 g de droga seca en 150 ml de agua, a tomar 2-3 veces al día. La Standardzulassung (Alemania) recomienda (también para *S. virgaurea*) la infusión de partes aéreas floridas y secas, a razón de 3-5 g (1-2 cucharaditas) en 150 ml de agua. Tomar 2-4 tazas al día (Vanaclocha y Cañigueral, 2004).

Referencias

- Amat A, Yagía M. Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular de la provincia de Misiones. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-1998. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.
- Bucciarelli A, Minetti A, Gandini N, Fermento M, Skliar M. Evaluación de toxicidad aguda del extracto acuoso de *Solidago chilensis*. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. P-165. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Bucciarelli A, Minetti A, Milczakowsky C, Skliar M. Evaluation of gastroprotective activity and acute toxicity of *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). Pharm Biol. 2010; 48: 1025-30.
- Cifuentes D, Giordano O, Tonn C. Preparación de diterpenos bioactivos a partir de solidagenona obtenida de *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). IV Simposio Internacional de Química de Productos Naturales y sus Aplicaciones. Talca, Chile, 1998. Abstract P-57.
- Corrêa A, Siqueira-Batista R, Quintas L. Plantas Medicinais: Do Cultivo á Terapêutica. 2 ed. Petrópolis (Brasil): Editora Vozes, 1998.
- Correia E, Ming L, Câmara F. Aspects of the sexual reproduction of the Brazilian arnica (*Solidago chilensis* Meyen var. megapotamica (D.C.) Cabrera – Asteraceae. En: ISHS Acta Horticulturae 501: II WOCMAP Congress Medicinal and Aromatic Plants, Part 2: Pharmacognosy, Pharmacology, Phytomedicine, Toxicology. 1999.
- da Silva A, de Sousa C, Koehler J, Fontana J, *et al.* Evaluation of an extract of Brazilian arnica (*Solidago chilensis* Meyen, Asteraceae) in treating lumbago. Phytother Res. 2010; 24: 283-7.
- Di Stasi L, Hiruma Lima C. Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. San Pablo (Brasil): UNESP, 2002.
- Duarte M, Figueira G, Pereira B, Magalhães P, Dalarmelina C. Atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de espécies da coleção de plantas medicinais do CPQBA/UNICAMP. Congresso Ibero-Americanico de Plantas Medicinais. Angra dos reis, Brasil. 20-23 may 2004.
- Duarte M, Figueira G, Sartoratto A, Rehder V, Delarmelina C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. J Ethnopharmacol. 2005; 97: 305-311.
- Gerth M, Jordan Zimmermann M, Schmeda Hirschmann G, Sepúlveda Hernández B. Contenido de solidagenona en rizomas y cultivos in vitro de *Solidago chilensis*. 4º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. San Bernardo, Chile. 1999; 1023-1026.
- González S, Camino N, Molares S, Bandoni A, *et al.* Estudio de la estabilidad de aceites esenciales de plantas aromáticas patagónicas enviadas al espacio en el trasbordador Atlantis. XIII Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales, SAIPA. Crespo, Entre Ríos. 22-25 nov 2000.
- Goulart S, Moritz M, Lang K, Liz R, *et al.* Anti-inflammatory evaluation of *Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy. J Ethnopharmacol. 2007; 113: 346-53.
- Güntner C, Barra C, Cesio M, Dellacassa E, *et al.* Antioxidant properties of *Solidago chilensis* L. flavonoids. En: ISHS Acta Horticulturae 501: II WOCMAP Congress Medicinal and Aromatic Plants, Part 2: Pharmacognosy, Pharmacology, Phytomedicine, Toxicology. 1999.
- Gupta M (Ed.). 270 plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.

- Lahitte H, Hurrell J, Haloua M, Jankowski L, Belgrano M. Árboles rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Liz R, Vigil S, Goulart S, Moritz M, et al. The anti-inflammatory modulatory role of *Solidago chilensis* Meyen in the murine model of the air pouch. *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60: 515-21.
- Lorenzi H, Abreu Matos F. Plantas Medicinais no Brasil. Nativas e Exóticas. Instituto Plantarum de Estudo da Flora. Brasil, 2002.
- Matins Melo M, Merfort I, Habermehl G, Ferreira K. Uso de extratos de plantas no tratamento local da pele de coelhos após envenenamento botrópico experimental. *J Brasil Fitomed.* 2003; 3: 100-106.
- Martinez Crovetto R. Plantas utilizadas en Medicina en el NO de Corrientes. Tucumán (Argentina): Ministerio de Cultura y Educación, Fundación Miguel Lillo, 1981.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Indígenas y exóticas. 1 ed. Buenos Aires: Orientación Gráfica Argentina, 1997.
- Melo A, Bittencourt P, Nakutis F, Silva A, et al. *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract reduces JNK/IkB pathway activation and ameliorates insulin resistance in diet-induced obesity mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011; 236 (10): 1147-55.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pareira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Oliveira Simoes C, Aulen Mentz L, Schenkel E, Irgang B, Stehmann J. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Río Grande do Sul: Ed Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1986.
- Oliveira R, Coulaud S, Tomassini T. Atividade microbiológica do extrato etéreo de arnica-do-brasil (*Solidago chilensis*). Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Angra dos Reis, Brasil. 20-23 may 2004. Abstract FT 16.
- Parker J. Mil plantas medicinales de la República Argentina y América del Sur. Buenos Aires: Caymi, 1982.
- Rodríguez J, Bustamante C, Astudillo L, Schmeda-Hirschmann G. Gastroprotective activity of solidagenone on experimentally induced gastric lesions in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2002; 54: 399-404.
- Schmeda-Hirschmann G, Rodríguez J, Astudillo L. Gastroprotective activity of the diterpene solidagenone and its derivatives on experimentally induced gastric lesions in mice. *J Ethnopharmacol.* 2002; 81:111-115.
- Schmeda-Hirschmann G, Jordan M, Gerth A, Wilken D. Secondary metabolite content in rhizomes, callus cultures and in vitro regenerated plantlets of *Solidago chilensis*. *Z Naturforsch [C].* 2005; 60: 5-10.
- Tamura E, Jimenez R, Waismam K, Gobbo-Neto L, et al. Inhibitory effects of *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract on acute inflammation. *J Ethnopharmacol.* 2009; 122: 478-85.
- Torres L, Akisue M, Roque N. Quercitrina em *Solidago microglossa* DC., a árnica do Brasil. *Rev Farm Bioquímica (Univ São Paulo)* 1987; 23: 33-40.
- Torres L, Akisue M, Roque N. Diterpenes from the roots of *Solidago microglossa* DC. *Rev Latinoam Quím.* 1989; 20: 94-97.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. Fitoterapia: Vademécum de prescripción. 4 ed. Ciudad: Masson, 2004.
- Vila R, Mundina M, Tomi F, Furlan R, et al. Composition and antifungal activity of the essential oil of *Solidago chilensis*. *Planta Med.* 2002; 68: 164-167.

Verbena

Nombre Científico: *Verbena littoralis* H.B.K.

Familia: Verbenaceae.

Nombres populares:

Español: *verbena, yerba del acero*.

Portugués: *verbena-branca, gervãozinho-do-campo, verbena-do-campo, yapo, wiriuina, erva-de-pai-caetano*.

Inglés: *verbain*.

Otros: *verbena* (Italiano), *verbeine* (Francés), *Tauben* (Alemán).



Resumen

La verbena (*Verbena littoralis* – Verbenáceas) es una planta aromática ampliamente distribuida en América tropical y subtropical. Si bien es empleada popularmente en el tratamiento de diferentes afecciones, son escasas las investigaciones realizadas hasta la fecha, en especial cuando se compara con su sucedánea europea *V. officinalis*. Hasta el momento sólo se llevaron a cabo algunos estudios de importancia en las áreas microbiológica y neurotrófica, demostrando en este último caso la capacidad de potenciar la actividad del factor de crecimiento neural en cultivos celulares.

Summary

South American verbain (*Verbena littoralis* – Verbenaceae) is an aromatic species that grows throughout tropical and subtropical areas of the Continent. Although widely used as medicinal plant throughout the region, there are very few pharmacological studies in this species, in comparison to European verbain, *V. officinalis*. To date, interesting antimicrobial activity has been described in the extracts. A capacity of stimulating neural growth factors in cell cultures has also been described.

Descripción botánica

Hierba erecta que puede alcanzar hasta 100 cm de altura, provista de tallo delgado cuadrangular, con bordes ásperos al tacto, comúnmente ramificado en la parte superior; hojas lanceoladas a oblongas, opuestas y verticiladas, dentadas (muy poco las superiores) y hendidas, de 4-10 cm de largo por 1,5 cm de ancho; inflorescencia terminal conformando largas espigas con abundantes flores tubulosas pequeñas, de color azul-violáceo, de unos 3,5 mm de longitud. Fruto conformado por náculas oblongas subtrígonas. La floración ocurre en todo el año (Marzocca, 1997; Gupta, 1995).

Distribución geográfica - Ecología

La planta se encuentra ampliamente distribuida en América tropical y subtropical. En Argentina se distribuye en la zona litoral (Corrientes, Entre Ríos), centro (Buenos Aires y Córdoba), noroeste (Salta,

Tucumán) y Cuyo (Mendoza). Prefiere suelos fértiles, húmedos o secos, frances y arenosos (Marzocca, 1997) precisando de un clima tropical húmedo (70-90%), con 1.500 y 3.200 de precipitación pluvial y temperaturas de 25-30°C (Revilla, 2001).

Agrotecnología del cultivo

La especie se propaga por semillas (sexual) o por mudas o estacas (asexual). Suele ser maleza de otros cultivos. Se puede plantar en cualquier época del año. El distanciamiento o espaciamiento recomendado es de 0.75 m por 0.75 m. Se recomienda realizar deshierbo frecuente y abonar mensualmente. La cosecha se realiza manualmente durante todo el año, a partir de los 3 meses. Tiene un rinde de 2-3 toneladas (peso seco) por hectárea al año (Revilla, 2001).

Parte utilizada

Hojas y flores.

Adulterantes

Pueden existir confusiones con otras especies también denominadas *verbena*, entre las cuales se incluyen *V. officinalis* L., *V. intermedia* Gill. (*verbena encañizada*) y *V. graciliscescens* Cham. et Schl.

Historia

Murillo (1889) citó para esta especie propiedades antigangrenosas, en tanto Pio Correa (1909) refirió actividad antifebril.

Usos etnomedicinales

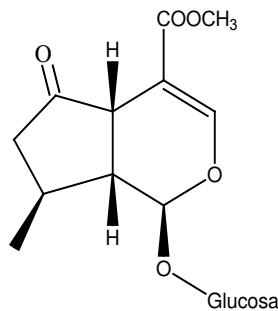
Los usos medicinales de la *verbena* en Argentina son variados. En Santiago del Estero se emplea en forma de gárgaras (junto a *Malva sylvestris* y miel) para tratar anginas y faringitis. Por vía interna, la *verbena* es recomendada para expulsar tenias intestinales en los niños (Di Lullo, 1929). Otros usos mencionados en Argentina hacen referencia a cualidades emenagogas (decoccción de las hojas), hepáticas (cataplasma con la infusión de parte aérea aplicada en hipocondrio derecho) y anticonceptivas (infusión de hojas y ramas). (Marzocca, 1997; Tournissian, 1980).

La *verbena* también es utilizada en otras regiones del continente. Por ejemplo, en Brasil se emplea la decoccción de la raíz como antitusivo (Losada Gavilanes et al., 1993). En Honduras se emplea la infusión de las flores como antiespasmódico digestivo, mientras que en Guatemala utilizan la decoccción de la planta entera en casos de Influenza y fiebre (Gupta, 1995). En Colombia se recomienda como antiinfecciosa y antiinflamatoria, con notoria actividad sobre el tracto digestivo (Piñeros Corpas, 1988; Cadena González et al., 2013). En Costa Rica emplean la infusión como antiinflamatoria, anticefalálgica, hepática y antifebril (por vía interna) y como cicatrizante (por vía externa). La decoccción de los tallos floridos se emplea como lavado para estimular el crecimiento capilar (Gupta, 1995). Finalmente en Ecuador se recomienda la infusión de las hojas por vía interna como antifebril e hipoglucemiant, y por vía externa en alopecías (Naranjo y Coba, 2003).

Constitución química

Partes aéreas: Glucósidos iridoidales: *verbenalina* (presente en toda la planta; por hidrólisis con emulsina produce glucosa y *verbenol*), *hastatósido*, *litoralisina*, *gelsemiol* y *brasósido*, así como el fenilpropanoide *verbascósido* (Duke, 1987; Li et al., 2001; Stermitz et al., 1996). Recientemente se han identificado nuevos iridoides: *6S-HO-8S-me-*

til-4-metilen-hexahidrociclopentapiroan-3-ona y *6S,9S-di-HO-8S-metil-4-metilen-hexahidrociclopenta[c]piran-3-ona* (Castro Gamboa y Castro, 2004). Otros compuestos hallados son los glucósidos feniletanoides: *acteosido*, *2-acetilacteosido*, *jionósido* e *isoverbascósido* (Li et al., 2003a), los flavonoides: *litorachalcona*, *verbenachalcona*, *4-hidroxiwogoniya* y *8,3'-dimetoxi-5,7,4'-trihidroxiflavona* (Li et al., 2003b; de Lima et al., 2012), esterolos, ácido ursólico y ácido oleánico (Li et al., 2003c). Es importante tener en cuenta que parte de la *verbenalina* se pierde durante el proceso de desecado. El aceite esencial contiene como componentes mayoritarios: *citral*, *geraniol*, *limoneno*, *β-mirceno*, *alcoholes terpénicos* y *verbenona* (Germosén Robineau, 1995).



verbenalina

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Actividad antimicrobiana: La decoccción de 10-20 g de la planta seca en 200 cc de agua es utilizada como medicina antifebril y antidiarreica en los hospitales de Bogotá (Colombia). En hospitales de Chile se ha ensayado exitosamente en pacientes con infecciones uterinas (Morton, 1981). En un estudio clínico llevado a cabo en Colombia con 199 pacientes con infecciones intestinales provocadas por gérmenes Gram (-), el suministro de jarabe de *verbena* (10 cc cada 8 horas) arrojó 46% de respuesta excelente (superior al tratamiento antibiótico convencional), 47% de resultado bueno (equivalente al tratamiento antibiótico convencional), 2% de resultado regular (inferior al esperado con antibióticos) y 0,5% de resultado nulo (Piñeros Corpas et al., 1988).

La decoccción de las hojas y ramas en concentración de 62,5 mg/ml no reportó actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* y *Salmonella typhi* (Anesini y Pérez, 1993). En cambio, se encontró una moderada actividad inhibitoria de los glucósidos iridoidales frente

a *Bacillus subtilis* y *Klebsiella pneumoniae* (Sternitz et al., 1996). Nuevos estudios llevados a cabo con iridoides aislados de las partes aéreas demostraron una moderada actividad inhibitoria *in vitro* frente bacterias Gram positivas y negativas (Castro Gamboa y Castro, 2004).

Otras acciones de interés: Estudios *in vitro* determinaron que los extractos etanólicos de algunos miembros de la familia Verbenaceae, tales como *Verbena littoralis*, *Vitex polygama* y *Lantana trifolia*, poseen una buena actividad antioxidante (Mensor et al., 1997). En ese sentido, los *iridoides* presentes en *V. littoralis* demostraron actividad antioxidante moderada frente al radical difenil-pi-crilhidrazilo (Castro Gamboa y Castro, 2004). Estos compuestos, en conjunto con los *esteroles*, *triterpenoides* y *chalconas* obtenidos del extracto metanólico de partes aéreas, demostraron una acción neurotrófica al potenciar la actividad del factor de crecimiento neural en cultivos celulares (Li et al., 2003a; b; Li y Ohizumi, 2004). En algunos hospitales de Miami la infusión de partes aéreas ha sido probada con éxito como coadyuvante en casos de hipertensión arterial (Morton, 1981). A nivel digestivo, la administración oral de una infusión de hojas al 10% en ratas no demostró actividad anti-espasmódica (Saravia, 1992). Por el contrario, los *iridoides* presentes en las partes aéreas de *V. littoralis* presentaron una moderada actividad peristáltica *in vivo* en ratones (Castro Gamboa y Castro, 2004). Finalmente, el suministro de extractos de verbena mediante lavados rectales, ha demostrado buenos resultados en el abordaje de pacientes con proctosigmoiditis (Piñeros Corpas et al., 1991).

Toxicología - Efectos adversos

A efectos de determinar una eventual toxicidad de la infusión, la misma se administró en distintas concentraciones junto a la dieta en ratones durante 6 meses. Los animales fueron observados durante 8 meses subsiguientes a la experiencia, no comprobándose reacciones de cambios de conducta, ni lesiones histopatológicas ya sea micro como macroscópicas. La dosis máxima tolerada en estos animales ($> 25 \text{ g/kg}$) tampoco produjo cambios o alteraciones de importancia (Herrera, 1992). Dosis altas (500 mg/kg) de *β-mirceno* (componente del aceite esencial) pueden producir alteraciones esqueléticas fetales en ratas preñadas (Paumgartten et al., 1998). En cambio se han reportado algunos casos de timpanismo en conejos, y diarrea y muerte en pequeños animales de campo que consumieron esta hierba (Rojas y Nicho, 2000).

Contraindicaciones

No se reportan en la literatura. No obstante, hasta tanto obtener datos de inocuidad en el embarazo y lactancia, se recomienda no consumir esta especie en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 25 por mil. Se toman dos tazas al día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Decocción: 10-20 g de planta seca en 200 cc de agua. Tomar 2-3 tazas al día (Piñeros Corpas et al., 1991).

Tintura: 20 g en 100 cc de alcohol de 60°. Se dosifica a razón de 30-40 gotas, 2-3 veces al día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Jugo: Se obtiene triturando 250 g de la planta.

Referencias

- Anesini C, Pérez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 119-128.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. Buenos Aires: Edicinal, 1994.
- Cadena-González A, Sørensen M, Theilade I. Use and valuation of native and introduced medicinal plant species in Campo Hermoso and Zetaquira, Boyacá, Colombia. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2013; 9:23.
- Castro Gamboa I, Castro O. Iridoids from the aerial parts of *Verbena littoralis*. *Phytochemistry.* 2004; 65: 2369-2372.
- De Lima R, Dalla Lana D, Schmitt Balconi L, Berté R, Palermo Manfrón M. Determinação da concentração de polifenóis, taninos e flavonóides das partes aéreas de *Verbena littoralis*. P-019. *Rev Fitoterapia.* 2012; 12 (S1): 78.
- Di Lullo O. La Medicina popular en Santiago del Estero. Buenos Aires: Talleres Gráficos El Liberal, 1929.
- Duke J. *Handbook of Medicinal Herbs.* Boca Raton (EEUU): CRC Press, 1987.
- Germosén Robineau L. Hacia una Farmacopea caribeña. Edic. Tramil VII. Santo Domingo (Rep. Dominicana): Enda-Caribe, 1995.
- Gupta M (Ed.). 270 plantas medicinales iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, Convenio Andrés Bello, 1995.
- Herrera J. Determinación de parámetros farmacológicos usados en medicina tradicional popular en la cuenca del Caribe. Tramil VI, Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
- Li Y, Matsunaga K, Ishibashi M, Ohizumi Y. Littoralisone, a novel neuritogenic iridolactone from *Verbena littoralis*. *J Org Chem.* 2001; 66: 2165-2167.
- Li Y, Ishibashi M, Satake M, Oshima Y, Ohizumi Y. A new iridoid glycoside with nerve growth factor-potentiating activity, gelsemiol 6'-trans-caffeyol-1-glucoside from *Verbena littoralis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2003a; 51: 1103-1105.
- Li Y, Ishibashi M, Chen X, Ohizumi Y. Littorachalcona, a new enhancer of NGF-mediated neurite outgrowth from *Verbena littoralis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003b; 51: 872-874.
- Li Y, Ishibashi M, Satake M, Chen X, et al. Sterol and triterpenoid constituents of *Verbena littoralis* with NGF-potentiating activity. *J Nat Prod.* 2003c; 66: 696-698.
- Li Y, Ohizumi Y. Search for constituents with neurotrophic factor-potentiating activity from the medicinal plants of Paraguay and Thailand. *Yakugaku Zasshi.* 2004; 124: 417-424.
- Losada Gavilanes M, Brandão M, Cardoso E. Plantas daninhas cujas raízes, bulbos e rizomas são empregadas em medicina popular. *Daphne.* 1993; 3: 14-19.
- Marzocca A. *Vademécum de malezas de la Argentina. Indígenas y exóticas.* Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mensor L, Leitão G, Menezes F, Leitão S. Free-radical scavenging activity of Brazilian plant extracts. *WOCMAP II.* Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-361.
- Morton J. *Atlas of Medicinal Plants of Middle America.* Springfield, III. Minnesota: C Thomas Publish, 1981.
- Murillo N. *Plantes Medicinales du Chile.* Paris (Francia): Imp. de Lagny, 1889.
- Naranjo P, Coba J. *Etnomedicina en el Ecuador.* Quito: Corporación Editora Nacional, 2003.
- Paumgartten F, De Carvalho R, Souza C, Madi K, Chahoud I. Study of the effects of beta-myrcene on rat fertility and general reproductive performance. *Braz J Med Biol Res.* 1988; 3: 955-965.
- Piñeros Corpas J, García Barriga H, Montaña Barrera E. *Extractos Naturales de Plantas Medicinales.* Bogotá (Colombia): Fdo. Ed. Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas, 1988.
- Pio Correa M. *Flora do Brazil. Algumas plantas úteis, suas aplicações e distribuição geográfica.* Dir. Gral. de Estadísticas. Rio de Janeiro, Brasil, 1909.
- Piñeros Corpas J, García Barriga H, Iregui Borda A, Prías Landinez E, et al. *Plantas medicinales. Compendio de Farmacología vegetal.* Bogotá (Colombia): Fondo Editorial Universitario. Fedicor, 1991.
- Revilla J. *Plantas da Amazônia.* Manaus (Brasil): INPA co-edição SEBRAE, 2001.
- Rojas C, Nicho J. Plantas tóxicas para animales de producción en los valles de Huara-Sayán, Fortaleza Pativilca y Huaral-Chancay (Dept. Lima). 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000. Abstract P-185.
- Saravia A. Estudios sobre plantas Tramil. Tramil VI, Guadalupe: UAG/Enda-Caribe, 1992.
- Stermitz F, Castro O, Castro Gamboa Y. New iridoids from the aerial part of *Verbena littoralis*. Colorado State University. VIII Simposio Latinoamericano de Fitoquímica. Montevideo, Uruguay, 1996.
- Toursarkissian M. *Plantas Medicinales de la Argentina.* Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Yacón

Nombre Científico: *Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Robinson.

Familia: Asteraceas (Compositae)

Sinonimia: *Polymnia sonchifolia* H. R.; *P. edulis* Wedd.

Nombres populares:

Español: *yacón* (Perú, Bolivia, Argentina); *aricoma* (Bolivia), *jiquima*, *yacuma* (Ecuador), *arboloco* (Colombia).

Portugués: *yacon*.

Inglés: *yacon*, *leafcup*, *yacon-strawberry*.

Otros: *erdbirne* (Alemán).



Resumen

El yacón (*Smallanthus sonchifolius* – Asteraceae) es una planta originaria de la región andina correspondiente al sur de Perú, norte de Bolivia y noroeste de Argentina (Salta y Jujuy). Si bien el yacón es un alimento, ya que tradicionalmente se consume el tubérculo como fruta fresca o deshidratada, esporádicamente se ha reportado su uso para fines medicinales. Los estudios realizados en los últimos años indican la importancia de los oligofructanos almacenados en la raíz del yacón, los cuales se comportan como fibra dietética y como prebióticos, evidenciando así su importancia nutricional y sus efectos benéficos sobre el sistema digestivo. Son de destacar, además, las propiedades hipoglucemiantes, hipocolesterolémicas, y preventivas del cáncer de colon de estos compuestos.

Summary

Yacon (*Smallanthus sonchifolius* – Asteraceae) is a species native to the Andean regions of Southern Peru, Northern Bolivia, and Northwestern Argentina (Salta and Jujuy). Although the importance of yacon is mainly in the nutritional field (the fresh or desiccated tubers are edible), some medicinal uses have also been reported for this plant. Recent pharmacological studies in animals and plants have shown the benefits of yacon and of the fructose-oligosaccharides in nutrition in general, and to the digestive system in particular, mainly due to their behavior as probiotics and dietary fibres. Hypoglycemic, hypocholesterolemic, and colon cancer preventive properties have also been described for these compounds.

Descripción botánica

Se trata de una hierba perenne caracterizada por alcanzar una altura de 1,5-3 m; raíces adventicias almacenadoras de 25 cm de largo y 10 cm de diámetro, que se originan a partir de rizomas cortos, engrosados y a menudo ramificados. El tallo es cilíndrico o subangular, ramificándose con el tiempo; hojas inferiores aovadas o hastadas, auriculadas en la base; hojas superiores oval-lanceoladas; inflorescencias determinadas por capítulos terminales ordenados en cimas, amarillo-anaranjados, con flores liguladas (las más externas), dentadas y pistiladas, funcionalmente femeninas, y flores interiores estaminadas, funcionalmente masculinas. El fruto es pequeño, seco, uniseminado e indehiscente, de

color púrpura al inicio y coloración marrón oscuro a negruzco en la madurez.

Distribución geográfica - Ecología

La planta es originaria de la región andina correspondiente al sur de Perú, norte de Bolivia y noroeste de Argentina (Salta y Jujuy). Precisamente en esta última región existen pequeños emprendimientos y huertas familiares que la cultivan. Perú es el principal productor de yacón, con aproximadamente 1400 acres. Hoy se comercializa también en San Pablo (Brasil), Tailandia y en Japón. Crece bien entre los 1100 y 2500 msnm, en los valles andinos mesotérmicos, aunque también se adapta a zonas bajas. Seminario et al. (2003) explican que los requerimientos de agua es-

tán entre los 650 y 1000 mm de lluvia anuales. No soporta las heladas, y se comporta mejor en suelos sueltos, fracos o franco arenosos, con pH desde ligeramente ácido hasta neutro.

Agrotecnología del cultivo

En la actualidad, el cultivo del *yacón* es motivo de estudios agronómicos intensos en el Centro Internacional de la Papa (CIP) de La Molina, en Lima, Perú. Las características generales de su cultivo se describen con detalle en Seminario *et al.* (2003) y se resumen a continuación.

El *yacón* se cultiva tradicionalmente bajo tres sistemas. Monocultivo, asociado y huerto familiar. Las asociaciones son con frijol arbustivo o semiarbustivo, maíz para choclo, tomate, repollo. Otras veces se siembra alrededor de los cultivos de papa y maíz. Se puede cultivar todo el año donde no hay presencia de heladas, o cuando las heladas se presentan al final del cultivo. Sin embargo se recomienda sembrar a inicios de las precipitaciones pluviales. Se propaga vegetativamente entre 5-12 cm de propágulos (semilla vegetativa) separados de la corona.

De un kilo de cepa, se obtienen aproximadamente 20 propágulos, que deben ser dejados bajo la sombra por 1 a 3 días para favorecer la cicatrización de la herida. El enraizamiento puede ser favorecido o acelerado usando reguladores de crecimiento (auxinas). El distanciamiento entre plantas debe ser entre 0.5-0.6 m y entre surcos es 1-1.2 m. Es decir a aproximadamente 10-12 mil plantas por Ha. Con respecto a la cosecha y manejo post-cosecha, es necesario tener en cuenta que las raíces alcanzan su madurez entre 6-10 meses, dependiendo de la zona donde se cultiva. Esta operación se realiza cuando el follaje empieza a secarse.

Para consumo en fresco las raíces son expuestas al sol por algunos días (3-8 días) para incrementar su dulzor. Para almacenamiento por periodo largo, las raíces son colocadas en cuartos fríos (4°C) en oscuridad y secos. Bajo estas condiciones pueden ser guardadas por algunos meses. El *yacón* presenta una productividad relativamente alta: algunos reportes indican variación desde 10 a 100 toneladas por Ha. En Brasil existen cultivos también, los cuales se llevan a cabo a partir de tubérculos o rizomas de 60-80 g, que son plantados en platabandas de 0,30-0,40 metros de altura por 1 metro de base, a una distancia de 1,40 x 0,90 m. El pH del suelo es ajustado a 6.0 y la fertilización básica se realiza con 2.000 kg/ha de 4-14-8+ de Zn. Posteriormente se incorpora 40 kg/ha de N en dos aplicaciones. La irrigación se realiza por aspersión y la cosecha acontece a los 10-12 meses posteriores a la plantación, obteniéndose una productividad de 100 ton/ha de raíces y 1.000 kg/ha

de hojas secas. Las raíces y hojas frescas pueden ser consumidas frescas o deshidratadas a 50°C en estufas con ventilación forzada (Vilhena *et al.*, 1997). Las plagas que afectan los cultivos de *yacón* en Brasil son: Lepidópteros y Coleópteros (Pegoraro *et al.*, 2003).

Parte utilizada

Principalmente la raíz y en menor medida las hojas y tallos. La exposición solar prolongada luego de la cosecha influye en la pérdida del contenido en fructanos (Vilhena *et al.*, 1997).

Adulteraciones

Más que adulteraciones, pueden existir confusiones con la especie *Smallanthus macroscyphus*, conocido como *yacón del campo*. Presenta raíz tuberosa más pequeña con un rendimiento nutricional menor (Kortsarz y Grau, 2003).

Historia

Los primeros ejemplares observados fueron hallados en las selvas de las laderas orientales de los Andes, en la región correspondiente al sur de Perú y norte de Bolivia. En Argentina se hallaron raíces como restos arqueológicos, en la cultura Candelaria (Salta) que tuvo vital importancia en el noroeste argentino entre los años 1-1000 d.C. El padre Bernabé Cobo refería en 1653 "... cómense crudas por frutas y tienen muy buen sabor, y mucho mejor si se pasan al sol. Es maravillosa fruta para embarcarla porque dura mucho tiempo". En 1857 Wedell en su descripción del *yacón*, hacía referencia al buen sabor de sus raíces. También fue mencionada en París por Rodrigo de Triana, a la cual llamó *jiquimilla*. En Salta existe una localidad llamada Yacones, lo cual es índice de su importancia regional. Merced a sus propiedades nutritivas e hipoglucemiantes, la planta fue introduciéndose en varios mercados, entre ellos el de Nueva Zelanda y Japón.

Usos etnomedicinales

Si bien el *yacón* es un alimento, esporádicamente se ha reportado su uso para fines medicinales. En Cajamarca (Perú) se le considera antirráquítico. En la medicina folclórica andina las raíces son consideradas elementos frescos y empleadas desde épocas muy antiguas como remedio para afecciones renales y hepáticas. En Bolivia la raíz es consumida por personas con diabetes y con problemas digestivos (Seminario *et al.*, 2003). En Brasil se emplean popularmente las hojas deshidratadas, trituradas y preparadas en forma de infusión como hipoglucemiantes (Alonso, 2004).

Otros usos

Tradicionalmente se consume como fruta fresca o deshidratada en diferentes grados. Como fruta fres-

ca es un buen rehidratante debido a su alto contenido de agua. Además, puede prevenir los calambres por su alto contenido de potasio (Seminario *et al.*, 2003). También se emplea como edulcorante y saborizante en alimentos, en especial en yogures prebióticos (Alonso, 2004).

Constitución química

La mayoría de los estudios fitoquímicos fueron realizados en la raíz, aunque también existen investigaciones en las hojas.

Raíz: El 90% del peso seco de las raíces está constituido por carbohidratos, de los cuales entre el 50 y 70% son fructooligosacáridos (*u oligofructanos*). El resto de los carbohidratos lo conforman la *sacarosa*, *fructosa* y *glucosa* (Asami *et al.*, 1991; Collazos *et al.*, 1993; Nieto 1991; Ohama *et al.*, 1990). También se ha mencionado la presencia de *potasio*, triptófano, compuestos polifenólicos (destacando el *ácido clorogénico* que representa el 3,8% de su peso seco), derivados del *ácido cafeico* (*ácido dicafeoilquínico* y sus ésteres) y derivados del *ácido altrárico* y del *ácido uctulasónico* (Takenaka, 2003; Ulrichova, 2003; Valentova; 2003). Según el grado de polimerización (GP) de la molécula, en el *yacón* predominan los oligofructanos con un GP relativamente bajo (entre 2-10), siendo las uniones entre las moléculas similares a la inulina. De ello se deduce que la glucosa cuenta con una posición inicial y las unidades de fructosa se unen entre sí por sus carbonos C1-C2 respectivamente, en toda la longitud de la cadena.

Hojas: Sesquiterpenos, lactonas, flavonoides, metilmelárido-derivados: *sonchifolina*, *allo-schkuhriólido*, *enhidrina*, *polimatina A*, *fluctuanina*, *8beta-angeloiloxí-9alfa-acetoxi-14-oxoacanthospermólido*, *uvedalina*, *polimatina B*, *8beta-angeloiloxí-14-oxo-acanthospermólido*, *8beta methacriloiloximelampólido-14-oico ácido metiléster*, *8b-tigloiloxyimelampólido-14-oico ácido metiléster*, *uvedalina*, y *fluctuanina* (Alonso, 2004; Seminario *et al.*, 2003). También se menciona la presencia de *ácido gálico*, *ácido gentísico*, compuestos polifenólicos: *ácido clorogénico*, *ácido cafeico*, *ácido ferúlico* y 3 isómeros del *ácido dicafeoilquínico*. El contenido proteíco de la hoja es del 21.48%, el de fibras alcanza el 11.63% y la concentración de calcio es de 1.805 mg/100 g (Ulrichova, 2003; Valentova, 2003). Qiu *et al.* (2008) identificaron tres nuevos compuestos junto con los conocidos *octacosanol*, *3',4',5-trihidroxi-3,7-dimetoxiflavona*, *3,4-dihidroxi-benzaldehido*, *iso-ramnetina*, y *ent-kaurano-3beta 16 beta,17-triol*. Xie *et al.* (2008) mencionan la presencia de *ácido gálico*, *beta-sitosterol*, *ácido behéni-*

co, *kaempferol*, *quer cetina*, *ácido vainílico*, y *ácido hexadecanóico*. También se menciona la presencia de un *ácido octadecatrienóico* y un *bencil glicósido*, ambos novedosos, y un *glicósido del hexenol* (Zheng *et al.*, 2009; 2010). Mercado *et al.* (2010) mencionan la presencia de los diterpenoides acíclicos *ácido smaditerpénico E* y *F*, junto con 19 lactonas sesquiterpélicas, seis de ellas reportadas por primera vez en *yacón*. Recientemente fueron identificadas las lactonas sesquiterpélicas *en hidrina*, *uvedalina* y *polimatina B* (Frank *et al.*, 2013).

Análisis proximal de la raíz: Cada 1000 g. de peso fresco contienen: materia seca 115 g; carbohidratos totales 88 g (glucosa 3,4 g; fructosa 8,5 g; sacarosa 14 g; fructanos 62 g.); fibras 3,6 g; lípidos 224 mg; valor calórico 174 kcal.; calcio 87 mg; fósforo 240 mg y potasio 2,28 mg (Hermann *et al.*, 1999).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La evidencia científica indica que los *oligofructanos* almacenados en la raíz del *yacón* se comportan como fibra dietética y como prebióticos, o alimento no digerible que afecta favorablemente la salud del consumidor al estimular la proliferación selectiva de bacterias benéficas en el tracto digestivo. En este sentido, los estudios realizados se centran, fundamentalmente, en la importancia nutricional de estos compuestos, y en sus efectos sobre el sistema digestivo. Para una mejor comprensión, se dividirán los estudios realizados de acuerdo con las áreas de interés:

Importancia nutricional: Los *fructanos* al llegar a intestino no son degradados enzimáticamente, debido a la presencia de uniones glucosídicas en su estructura. El hecho de no ser digeridos implica que no sean utilizados como fuente de energía. Al no tener almidón y el hecho de poseer un sabor similar a la *sacarosa* (aunque de menor poder endulzante) hace que sean considerados como edulcorantes naturales hipocalóricos, aptos para su inclusión en la dieta de pacientes diabéticos. Cuando las raíces son expuestas al sol, en ocasiones se les practica un método conocido como "chockaska", que hace que los *fructanos* se descompongan liberando *glucosa* y *fructosa*, lo cual incrementa el poder endulzante y calórico del *yacón* (Kortsarz y Grau, 2003).

Por otra parte, se demostró que los *fructanos* favorecer la absorción de iones como el *calcio*, *magnesio*, *hierro* y *fósforo* (Grau *et al.*, 2003). Por ejemplo, se ha demostrado que su consumo mejora la asimilación de calcio en ratas (Delzenne *et al.*, 1995; Ohta *et al.*, 1995; 1998; Takahara *et al.*, 2000), aunque los

resultados obtenidos en humanos no son concluyentes (Andersson *et al.*, 2001; Coudray *et al.*, 1997; Ellegard *et al.*, 1997). Ello estaría acompañado por un incremento en la densidad mineral ósea y en la absorción de calcio en los huesos.

Acción sobre el sistema digestivo: A diferencia del azúcar común, los *fructanos* no son cariogénicos evitando la formación de ácidos y *glucanos insolubles* por parte del *Streptococcus mutans*. Por otro lado, al no ser degradados, los *fructanos* se desplazan en casi todo su recorrido por el tracto digestivo sin ser modificados. Cuando alcanzan el colon, son fermentados por un grupo de bacterias conocidas con el nombre de prebióticos, y que conforman parte de la microflora intestinal (Seminario *et al.*, 2003).

A nivel intestinal los *fructanos* estimulan el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en el colon, evitando el desarrollo de las enterobacterias responsables de cuadros diarreicos. Al respecto, tanto *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* como *Bifidobacterium bifidum* demostraron capacidad para fermentar los *fructanos* del *yacón*. Mientras que las dos primeras utilizan completamente las moléculas de *I-kestosa*, *B. bifidum*, en cambio, es capaz de utilizar tanto las moléculas de *I-kestosa* como aquellas con un alto grado de polimerización (Pedreschi *et al.*, 2003).

Finalmente, es interesante destacar que al no ser digeridos directamente, los *fructanos* actuarían como fibra alimentaria. Algunos estudios en humanos demuestran que su consumo incrementa la frecuencia de deposiciones y el volumen de la masa fecal, ambos parámetros ligados a una disminución del estreñimiento y efecto laxante (Alles *et al.*, 1996; Kleessen *et al.*, 1997). Por ejemplo, en un ensayo en 16 voluntarios a doble ciego y con placebo se observó que la ingesta de 20 g diarios de jarabe de *yacón* (equivalente a 6.4 g *fructanos*) durante un período de dos semanas aceleró el tránsito colónico (Geyer *et al.*, 2008). Por su bajo tenor calórico, además, su consumo sería recomendable durante el tratamiento de la obesidad.

Acción hipoglucemiante: Estudios experimentales en ratas diabéticas demostraron que el suministro de extractos acuosos de raíz de *yacón* (vía oral e i.p.) producen efectos hipoglucemiantes significativos, observándose además una mayor tasa de *insulina* en sangre luego de su administración (Aybar *et al.*, 2001). Asimismo, se ha comprobado reducción de la insulino resistencia a nivel hepático en ratas, mediante disminución de la expresión Trb3 (tribbles 3), el cual es un regulador negativo de la actividad Akt (Satoh *et al.*, 2013). En ratas con daño hepático, el suministro de *yacón* redujo la producción hepática

de glucosa actuando por mecanismos antioxidativos sobre las vías de la gluconeogénesis y glucógenolisis (Valentova *et al.*, 2004). Yamashita *et al.* (1984) demostraron que los parámetros sanguíneos en cuanto a nivel de *colesterol* e índice glicémico mejoraron significativamente después que sujetos con diabetes incluyeran el *yacón* en su dieta por varios días. En Seminario *et al.* (2003) también se menciona que los *fructanos* podrían tener un efecto positivo en personas diabéticas no insulino-dependientes.

En estudios posteriores en animales se observó actividad hipoglucemiente en ratones normoglicémicos tratados por vía oral con una infusión de las hojas. También se observó dicha actividad en ratones aloxanizados tratados por vía oral con ácido *ent-kaurénico*, y en ratones normoglicémicos tratados con ese compuesto por vía i.p. (Raga *et al.*, 2010).

Según Sánchez y Genta (2007; 2010) confirman que si bien los extractos metanólico y clorofórmico presentan una buena acción hipoglucemiente, en rigor de verdad la mayor actividad hipoglucemiente se encuentra en la subfracción butanólica (componentes con elevada polaridad), en donde se pueden hallar compuestos fenólicos como el *ácido clorogénico*, *ácido cafeico* y *ácidos cafeoil-quínicos*. Por otro lado, la administración diaria de cinco extractos orgánicos y de *enhidrina* cristalina (50, 10 y 20mg/kg peso corporal para los extractos, 0.8mg/kg peso corporal para el compuesto puro) en ratas normoglicémicas, con hipoglicemia transitoria y con diabetes inducida con *estreptozotocina* durante un período de ocho semanas, produjo una disminución en los niveles de glicemia de los animales, así como un incremento en los niveles de *insulina* en plasma (Genta *et al.*, 2010). Por otra parte, el suministro a ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, de 70 mg/kg de decocción de hojas de *yacón* durante cuatro semanas, demostró producir nefroprotección, generando un marcado descenso en sustancias señalizadoras como el TGF-b1/Smad2/3 (Honoré *et al.*, 2012). Nuevos estudios en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, demostraron que el extracto acuoso de la raíz produce reducción en la toma de agua, y en los niveles de glucosa y de alano-aminotransferasa, indicativo este último de un efecto hepatoprotector (Oliveira *et al.*, 2013).

Diversos estudios clínicos (Alles *et al.*, 1999; Luo *et al.*, 2000; Mayna *et al.*, 2001; Roberfroid, 1993), reportaron que el consumo de raíces frescas de *yacón* tiene un efecto hipoglucemiente en sujetos clínicamente sanos, lo que indicaría la existencia de otros principios activos capaces de reducir el nivel de *glucosa* en sangre después de las comidas. Lo cierto es que a diferencia de los azúcares comunes que se absorben en forma de *glucosa*, los *fructanos* por pasar directamente al colon, no tienen incidencia en

la elevación de los niveles de *glucosa* en sangre, lo que les confiere un bajo contenido calórico.

Finalmente, vale la pena destacar que los *ácidos smilanthaditerpénicos A, B, C y D* de las hojas inhiben la actividad *alfa-glucosidasa in vitro*, mostrando valores de IC_{50} de 0.48 mg/mL, 0.59 mg/mL, 1.00 mg/mL, y 1.17 mg/mL respectivamente (Xiang *et al.*, 2010).

Actividad hipocolesterolémica: Existen estudios *in vivo* que demuestran que los *fructanos* reducen los niveles de lípidos en sangre (Andersson *et al.*, 2001; Delzenne *et al.*, 1993; 1995; Delzenne y Kok, 1999; Fiordaliso *et al.*, 1995). No obstante, en humanos estos resultados son contradictorios (Seminario *et al.*, 2003), lo que podría explicarse por el hecho de que la tolerancia de *fructanos* en humanos es más baja que en roedores, por lo que las dosis empleadas no serían efectivas (Andersson *et al.*, 2001).

Oncología experimental: Varios estudios indican que ciertas bacterias del colon, productoras de toxinas asociadas al cáncer de colon, son producidas en menor cantidad cuando se incluyen los *fructanos* en la dieta de ratas (Buddington *et al.*, 2002; Koo y Rao, 1991; Reddy *et al.*, 1997; Rowland *et al.*, 1998). Si bien aún no existen estudios realizados en humanos, la confirmación de que el consumo de estos compuestos en animales reduce el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el colon convierte al *yacón* en una planta de interés en este sentido. Los derivados sesquiterpénicos *epoxi-* y *α-metile-ne-γ-lactona* de las hojas inhibieron la apoptosis inducida con *caspasa* y la inhibición del factor NF-κB en células de cáncer cervical (Siriwan *et al.*, 2011).

Actividad antimicrobiana: El extracto metanólico de la raíz demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En la misma, los compuestos polifenólicos tendrían particular injerencia (Kortsarz *et al.*, 2000). Las lactonas sesquiterpénicas *fluctuanina*, *enhidrina*, *uvedalina*, *sonchifolina* y aquellas derivadas del *melampólido*, demostraron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus subtilis* y *Pyricularia oryzae*. Al respecto, los resultados indican que la *fluctuanina* posee el mayor poder inhibitorio, demostrado frente a *B. subtilis* (Lin *et al.*, 2003). A su vez, el extracto etanólico de las hojas demostró una inhibición en la producción de aflatoxina B1 por *Aspergillus flavus* (Carbonari *et al.*, 2004). Finalmente, el suministro de harina de yacón a ratas durante un mes demostró prevenir la infección por *Salmonella typhimurium* (Vélez *et al.*, 2013).

Actividad antioxidante: El *L-triptofano* demostró efectos protectores frente al daño oxidativo ocasionado

por radicales libres e isquemia, sobre mucosa gástrica de ratones (Yan *et al.*, 1999). Los compuestos fenólicos presentes en hojas y tubérculos también demostraron actividad antioxidante *in vitro* y actividad hepatoprotectora en ratones frente a las sobrecargas alcohólica (*alil-alcohol*), química (*tert-butil-hidroperóxido*) y sobre los radicales *1,1-difenil-2-picrilhidracilo* (DPPH) y *xantina-superóxido* (Carbonari *et al.*, 2004; Simonovska *et al.*, 2003; Valentová *et al.*, 2004).

Otras acciones de interés: Se observó una modificación en la estructura histológica del intestino ciego en ratas alimentadas con harina de *yacón*, junto con un balance positivo en las concentraciones de Ca y Mg, todo lo cual llevó a un incremento en los valores de retención de minerales a nivel sistema óseo y por ende una mejora en las propiedades biomecánicas del mismo (Lobo *et al.*, 2007). Su actividad como prebiótico promueve una modulación positiva del sistema inmune, incrementando la resistencia a infecciones y a reacciones alérgicas (Delgado *et al.*, 2013). El extracto etanólico (50%) del tubérculo de yacón demostró incrementar el número de espermatozoides y los niveles séricos de testosterona en ratas. En dicha actividad intervienen los compuestos fenólicos como los ácidos clorogénico, ferúlico y cafeico (Park y Han, 2013). De modo similar, se observó incremento en el número de espermatozoides tras el suministro de una mezcla de maca negra (*Lepidium peruvianum*) y yacón a ratas diabéticas (González *et al.*, 2013). Las lactonas sesquiterpénicas *enhidrina*, *uvedalina* y *polimatina B*, demostraron efectos tripanocidas frente a epimastigotes de *Tripanosoma cruzi* (Frank *et al.*, 2013).

Toxicología - Efectos adversos

En un estudio clínico randomizado con placebo de 90 días realizado en pacientes con síndrome metabólico no se observaron efecto adversos en la ingesta de *silimarina* (0.8 g/día) o *silimarina + yacón* (0.8+2.4 g/día) (Valentová *et al.*, 2008). En China se reportó un caso de anafilaxia en una persona que había consumido raíces de *yacón* (Yun *et al.*, 2010). En otro estudio se evaluó la toxicidad de un extracto polar de las hojas en ratones durante un período de 90 días, observándose alteraciones en algunos parámetros bioquímicos de los animales. Si embargo no se observaron alteraciones en el comportamiento ni tampoco lesiones de importancia en los órganos. Sólo se observaron cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre (*creatinina* 7.0 mg/dL, *glucosa* 212.0 mg/dL, *albumina* 2.8 g/dL) para algunas de las dosis estudiadas, para las cuales se habría producido daño renal y un incremento en los niveles de *glucosa*, lo cual fue confirmado en un análisis histológico de los riñones. Dicha toxicidad podría deberse a la

presencia de los terpenoides en las hojas y en los extractos estudiados (de Oliveira *et al.*, 2011)

Contraindicaciones

No han sido documentadas.

Status legal

La planta aún no figura en farmacopeas. Su empleo en diabetes ha sido convalidado por la Secretaría de Salud del Municipio de Diadema, en San Pablo,

Brasil (Petit Prieto, 2002). En la actualidad se le considera como un prebiótico, encuadrado en la categoría de alimento funcional (Delgado *et al.*, 2013).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

El tubérculo de la planta es comestible. Con el mismo, y también con las hojas, pueden hacerse decocciones o infusiones, algunas de las cuales ya se expenden comercialmente en distintos países.

Referencias

- Alles M, Hautvast J, Nagengast F, Hartemink R, *et al.* Fate of fructo-oligosaccharides in the human intestine. *British J Nutr.* 1996; 76: 211-221.
- Alles M, de Roos N, Bakx J, van de Lindonk E, *et al.* Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 64-69.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Andersson H, Asp N, Bruce A, Roos S, *et al.* Health effects of probiotics and prebiotics. A literature review on human studies. *Scandinavian J Nutr.* 2001; 45: 58-75.
- Asami T, Minamisawa K, Tsuchiya T, Kano K, *et al.* Fluctuation of oligofructan contents in tubers of yacon (*Polymnia sonchifolia*) during growth and storage. *Soil Sci Plant Nut.* 1991; 62: 621-627.
- Aybar M, Sánchez Riera A, Grau A, Sánchez S. Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) leaves in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2001; 74: 125-132.
- Buddington K, Lillian B, Buddington R. Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. *J Nutr.* 2002; 132: 472-477.
- Carbonari K, Ferreira E, Geremías R, Yunes R, *et al.* Atividade antioxidante de *Polymnia sonchifolia*. Congresso Iberoamericano de Plantas Medicinais. Rio de Janeiro, Brasil. 20-23 maio 2004. Abstract F-47.
- Collazos C, White P, White H, Viñas E, *et al.* La composición de alimentos de mayor consumo en el Perú. Lima (Perú): Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Nutrición, 1993.
- Coudray C, Bellager J, Castiglia-Delavaud C, Rémy C, *et al.* Effect of soluble and partly soluble dietary fibers supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51: 375-380.
- De Oliveira R, de Paula D, Rocha B, Franco J, *et al.* Renal toxicity caused by oral use of medicinal plants: the yacon example. *J Ethnopharmacol.* 2011; 133: 434-41.
- Delgado G, Tamashiro W, Maróstica Junior M, Pastore G. Yacon (*Smallanthus sonchifolius*): a functional food. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013; 68(3):222-8.
- Delzenne N, Aertssens J, Verplaetse H, Roccaro M, Roberfroid M. Effect of fermentable fructose-oligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rats. *Life Sci.* 1995; 57: 1579-1587.
- Delzenne N, Kok N. Biochemical basis of oligofructose-induced hypolipidemia in animal models. *J Nutr.* 1999; 129: 14675-14705.
- Delzenne N, Kok N, Fiordaliso M, Deboyser D, *et al.* Dietary fructooligosaccharides modif. Lipid metabolism in rats. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57: 8205.
- Ellegard L, Andersson H, Bosaeus I. Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, or excretion of cholesterol, Ca, Mg, Zn, Fe, or bile acids but increases energy excretion in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51: 1-5.
- Fiordaliso M, Kok N, Desager J, Goethals F, *et al.* Dietary oligofructose lowers serum and VLDL concentrations of triglycerides, phospholipids and cholesterol in rats. *Lipids.* 1995; 30: 163-167.
- Frank F, Ulloa J, Cazorla S, Maravilla G, Malchiodi E, Grau A, Martino V, Catalán C, Muschietti L. Trypanocidal Activity of *Smallanthus sonchifolius*: Identification of Active Sesquiterpene Lactones by Bioassay-Guided Fractionation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:627898.
- Genta S, Cabrera W, Mercado M, Grau A, *et al.* Hypoglycemic activity of leaf organic extracts from *Smallanthus*

- sonchifolius*: Constituents of the most active fractions. *Chem Biol Interact.* 2010; 185: 143-52.
- Geyer M, Manrique I, Degen L, Beglinger C. Effect of yacon (*Smallanthus sonchifolius*) on colonic transit time in healthy volunteers. *Digestion.* 2008; 78: 30-3.
 - González G, González Castañeda C, Gasco M. A mixture of extracts from Peruvian plants (black maca and yacon) improves sperm count and reduced glycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Toxicol Mech Methods.* 2013; 23(7):509-18.
 - Grau A, Kortsarz A, Cuenca M. El yacón (*Smallanthus sonchifolius*) un cultivo con propiedades nutracéuticas, dietéticas e hipoglucemiantes. Potencial y perspectivas. Panel. IV Encuentro Regional de Plantas Medicinales del NOA. Horco Molle, Tucumán, 2003.
 - Hermann M, Freire C, Pazos C. Compositional diversity of the yacon storage root CIP Program Report 1997-8. Lima, Perú, 1999.
 - Honoré S, Cabrera W, Genta S, Sánchez S. Protective effect of yacon leaves decoction against early nephropathy in experimental diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 1704-15.
 - Kleessen B, Sykura B, Zunft H, Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nut.* 1997; 65: 1397-1402.
 - Koo M, Rao V. Long term effect of bifidobacteria and neosugar on precursor lesions of colonic cancer in mice. *Nut Cancer.* 1991; 16: 249-257.
 - Kortsarz A, Tereschuk M, Grau A, Abdala L. Actividad antimicrobiana de extractos metanólicos de raíces de Yakón (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae). 1º Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000. Abstract P-128.
 - Lin F, Hasegawa M, Kodama O. Purification and identification of antimicrobial sesquiterpene lactones from *Smallanthus sonchifolius* leaves. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003; 67: 2154-2159.
 - Lobo A, Colli C, Alvares E, Filisetti T. Effects of fructans-containing yacon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp and Endl.) flour on caecum mucosal morphometry, calcium and magnesium balance, and bone calcium retention in growing rats. *Br J Nutr.* 2007; 97: 776-85.
 - Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla S, Rossi F, et al. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nut.* 2000; 130: 1572-1577.
 - Mayta P, Poyano J, Peláez J, Pérez M, et al. En: II Simposio Latinoamericano de Raíces y Tubérculos: Guía del participante. Centro Internacional de la Papa (CIP), Universidad Nacional Agraria (UNALM). 28-30 nov 2001.
 - Mercado M, Coll Aráoz M, Grau A, Catalán C. New acyclic diterpenic acids from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves. *Nat Prod Commun.* 2010; 5: 1721-6.
 - Nieto C. Estudios agronómicos y bromatológicos en jícama (*Polimnia sonchifolia* OPEP. Et Ende.). *Arch Lat Nut.* 1991; 41: 213-221.
 - Ohama T, Ito O, Ysuyoshi S, Ikrashi T, et al. Composition and storage of carbohydrate in tubers of yacon (*Polimnia sonchifolia*). *Soil Sci Plant Nut.* 1990; 36: 167-171.
 - Ohta A, Ohtsuki M, Baba S, Adachi T, et al. Calcium and magnesium absorption from the colon and rectum are increased in rats fed fructooligosaccharides. *J Nut.* 1995; 125: 2417-2424.
 - Ohta A, Ohtsuki M, Hosono A, Adachi T, et al. Dietary fructooligosaccharides prevent osteopenia after gastrectomy in rats. *J Nut.* 1998; 128: 106-110.
 - Oliveira G, Braga C, Fernandes A. Improvement of biochemical parameters in type 1 diabetic rats after the roots aqueous extract of yacon [*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.& Endl.)] treatment. *Food Chem Toxicol.* 2013; 59:256-60.
 - Park J, Han K. The spermatogenic effect of yacon extract and its constituents and their inhibition effect of testosterone metabolism. *Biomol Ther (Seoul).* 2013; 21(2):153-60.
 - Pegoraro R. Insetos nocivos associados ás plantas bioativas. IV Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Itajaí, Santa Catarina (Brasil). 15-18 sept 2003. Abstract P-201.
 - Pedreschi R, Campos D, Noratto G, Chirinos R, Cisneros Zevallos L. Andean yacon root (*Smallanthus sonchifolius*) fructooligosaccharides as a potential novel source of prebiotics. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 5278-5284.
 - Petit Prieto A. Yacón: una planta nutritiva. Calidad de producción, procesos de utilización y aplicación terapéutica. 2º Curso Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. 29 jul-3 ago 2002. Abstract P-66-67.
 - Qiu Y, Kang T, Dou D, Liang L, Dong F. Three novel compounds from the leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *J Asian Nat Prod Res.* 2008; 10: 1109-15.
 - Raga D, Alimboyoguen A, del Fierro R, Ragasa C. Hypoglycaemic effects of tea extracts and ent-kaurenoic acid from *Smallanthus sonchifolius*. *Nat Prod Res.* 2010; 24: 1771-82.
 - Reddy B, Hamid R, Rao C. Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition. *Carcinogenesis.* 1997; 18: 14785-14825.

- Roberfroid M. Dietary fiber, inulin and oligofructose. A review comparing their physiological effects. *Critical Rev Food Sci Nut.* 1993; 33: 103-148.
- Rowland I, Rumney C, Coutts J, Lievense L. Effect of *Bifidobacterium longum* nad inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis.* 1998; 19: 281-285.
- Sánchez S, Genta S. Yacon: a potencial antidiabetic natural product. *Blacpma.* 2007; 6(5): 162-5.
- Satoh H, Audrey Nguyen MT, Kudoh A, Watanabe T. Yacon diet (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae) improves hepatic insulin resistance via reducing Trb3 expression in Zucker fa/fa rats. *Nutr Diabetes.* 2013; 3:e70.
- Seminario J, Valderrama M, Manrique I. El yacón: fundamentos para el aprovechamiento de un recurso promisorio. Lima (Perú): Centro Internacional de la Papa (CIP), Universidad Nacional de Cajamarca, Agencia Suiza para el Desarrollo y la Cooperación (COSUDE), 2003.
- Siriwan D, Naruse T, Tamura H. Effect of epoxides and α -methylene- γ -lactone skeleton of sesquiterpenes from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves on caspase-dependent apoptosis and NF- κ B inhibition in human cervical cancer cells. *Fitoterapia.* 2011; 82: 1093-101.
- Simonovska B, Vovk I, Andrensek S, Valentova K, Ulrichova J. Investigation of phenolic acids in yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves and tubers. *J Chromatogr A.* 2003; 1016: 89-98.
- Takahara S, Morohashi T, Sano T, Ohta A, et al. Fructooligosaccharide consumtion enhances femoral bone volume and mineral concentrations in rats. *J Nut.* 2000; 130: 1792-1795.
- Takenaka M, Yan X, Ono H, Yoshida M, et al. Caffeic acid derivatives in the roots of yacon (*Smallanthus sonchifolius*). *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 793-796.
- Valentova K, Cvak L, Muck A, Ulrichova J, Simanek V. Antioxidant activity of extracts from the leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *Eur J Nutr.* 2003; 42: 61-66.
- Valentova K, Moncion A, de Waziers I, Ulrichova J. The effect of *Smallanthus sonchifolius* leaf extracts on rat hepatic metabolism. *Cell Biol Toxicol.* 2004; 20: 109-120.
- Valentova K, Stejskal D, Bartek J, Dvorácková S, et al. Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: in vivo safety assessment. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46: 1006-13.
- Valentova K, Ulrichova J. *Smallanthus sonchifolius* and *Lepidium meyenii* - prospective Andean crops for the prevention of chronic diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003; 147: 119-130.
- Vélez E, Castillo N, Mesón O, Grau A, Bibas Bonet M, Perdigón G. Study of the effect exerted by fructo-oligosaccharides from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) root flour in an intestinal infection model with *Salmonella Typhimurium*. *Br J Nutr.* 2013; 109(11):1971-9.
- Vilhena S, Câmara F, Kakihara T, Silva V. *Cultivo e industrialización de yacón: una experiencia brasilera.* II Congreso Mundial de Plantas Medicinales y Aromáticas. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstracts P-089 y P-143.
- Xiang Z, He F, Kang T, Dou D, et al. Anti-diabetes constituents in leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *Nat Prod Commun.* 2010; 5: 95-8.
- Xie W, Li J, Li H. Study on chemical constituents of *Smallanthus sonchifolius*. *Zhong Yao Cai.* 2008; 31: 1510-2.
- Yamashita K, Hawai K, Itakura M. Effect of fructo-oligosaccharides on blood glucosa and serum lipids in diabetic subjects. *Nut Res.* 1984; 4: 961-966.
- Yan X, Suzuki M, Ohnishi Kameyama M, Sada Y, et al. Extraction and identification of antioxidants in the roots of yacon (*Smallanthus sonchifolius*). *J Agric Food Chem.* 1999; 47: 4711-4713.
- Yun E, Kim H, Kim Y, Kang M, et al. A case of anaphylaxis after the ingestion of yacon. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2: 149-52.
- Zheng X, Kuo G, De-Qiang D, Gui-Rong C, et al. A new hexenol glycoside from leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *Nat Prod Res.* 2010; 24: 1592-7.
- Zheng X, Kuo G, De-Qiang D, Ting-Guo K, et al. New compounds from leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *Nat Prod Commun.* 2009; 4: 1201-4.

Yerba carnícera

Nombre Científico: *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Sinonimia: *Conyza albida* Willd. ex Spreng., *C. ambigua* DC., *C. floribunda* Kunth., *C. hispida* Kunth, *C. linearis* DC., *C. linifolia* Willd., *C. plebeja* Phil., *C. spiculosa* (Hook. & Arn.) Zardini, *Erigeron bonariensis* L., *E. crispus* Pourret, *E. floribundus* (Kunth) Sch. Bip., *E. linifolius* Willd., *Leptilon bonariense* (L.) Small., *L. linifolium* (Willd.) Small., *Marsea bonariensis* (L.) V. M. Badillo

Nombres populares:

Español: *yerba carnícera, carnícera, rama negra*.

Portugués: *carniceira, buva, rabo de raposa, margaridinhado-campo*.

Inglés: *asthmaweed, little horseweed, fleabane*.



Resumen

Conyza bonariensis (Asteraceae) es una maleza oriunda del extremo meridional de América del Sur. Conocida por el nombre común de yerba carnícera, esta hierba posee un sinnúmero de aplicaciones medicinales a nivel popular. Desde el punto de vista farmacológico, vale la pena destacar algunos estudios realizados a nivel de actividad antimicrobiana, entre otros. Asimismo, el aceite esencial cuyo principal componente es el limoneno, demostró actividad antiinflamatoria *in vivo*, además de intervenir en la actividad eupéptica y carminativa

Summary

Conyza bonariensis (Asteraceae) is a weed commonly found in the Southern regions of South America. Locally known by the name of asthmaweed, this species is used in the treatment of a large number of ailments throughout the region. Some pharmacological research has focused on the antimicrobial activity of the extracts, amongst others. It should also be noted that the essential oil, together with its main component limonene, have shown to possess *in vivo* anti-inflammatory activity, and also act as co-adjuvants during the eupéptic and carminative process.

Descripción botánica

Es una hierba anual, caracterizada por presentar una altura cercana al metro; tallos erguidos pubescentes provistos de numerosas hojas, escasamente ramificados hacia el ápice; hojas basales en roseta, oblango-lanceoladas de hasta 12 cm de longitud; hojas caulinares lanceoladas, de 8 cm de largo por 3-7 mm de ancho; capítulos florales numerosos, ovoidales, de hasta 7 mm de diámetro, dispuestos en cimas corimbiformes, provisto de flores dimorfas, las marginales pistiladas (femeninas) y las del disco hermafroditas. Frutos en aquenios de 2 mm de largo, comprimidos y truncados (Ragonese y Milano, 1984; Lahitte *et al.*, 1998).

Distribución geográfica - Ecología

Es oriunda de Sudamérica (Argentina, Uruguay, Chile, Bolivia, Paraguay y sur de Brasil); crece frecuentemente sobre tierras cultivadas, suelos modificados, jardines y orillas de caminos, formando

parte de la flora ruderal. Florece entre fines de la primavera y principios del verano (Marzocca, 1997).

Parte utilizada

Se utiliza la planta entera

Historia

Existen muy pocas referencias con respecto al uso por grupos nativos de esta especie. Por lo general fue empleada en la cuenca del Río de la Plata y sur de Brasil con fines digestivos, antivenéreos y anti-diáreicos. La palabra *Conyza* provendría del griego *kónops*, que significa mosquito, en alusión a aquellas especies que repelen insectos. En tanto *bonariensis* haría mención a la zona de influencia (Buenos Aires) de esta especie. Otros autores alegan que podría deberse a *Bonaire* (una isla del Caribe próxima a Venezuela) de donde se conocieron los primeros ejemplares (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

En Argentina se emplea la infusión como febrífuga, antihelmíntica, insecticida, antirreumática, anti-diarréica, antiulcerosa gástrica, pectoral, diurética, como protector hepático, contra las enfermedades venéreas y en infecciones urinarias (Gupta, 1995). La raíz en infusión se bebe como bebida refrescante. Para problemas digestivos se suele asociar con *regaliz* y *genciana* (Marzocca, 1997; Lahitte *et al.*, 1998). En Uruguay se utiliza la infusión de los tallos, hojas y flores como hepatoprotector, diurético, antidisentérico, antiulceroso, uricosúrico y contra la gonorrea. Externamente se emplean cataplasmas con las hojas frescas como desinfectante de heridas. En Brasil también emplean la infusión o decocción de las hojas, por vía interna, en casos de hemorroides y como vermífugo (Alonso, 2004; Gupta, 1995).

Constitución química

En general la información fitoquímica se refiere a la planta entera en la cual se indica la presencia de ácidos fenólicos (*clorogénico*, *cafeico*, *neoclorogénico*, *3,4-dicafeoilquínico*, *3,5-dicafeilquínico*, y *4,5-dicafeoilquínico*); los flavonoides *7-O-glucósido de apigenina*, *7-O-rutinósido de luteolina*, *7-O-glucósido de luteolina*, *quercetrina*, *isoquercetina*, *pendulina*, *patuletrina*, *quercetina-3-glucósido*, *quercetina-3-O-ramnósido*, *quercetina-3-O-galactósido* (Broussalis *et al.*, 1988; Martino *et al.*, 1989; Fusco *et al.*, 1997), y otros compuestos incluyendo heterósidos cardiotónicos (*cardenólidos*, *bufadienólidos*), *cinarina*, *crisoeriol*, *acacetina*, *esteroles* (*daucosterol*, *β-sitosterol*), *taninos*, *cumarinas*, *aceite esencial* (rico en *limoneno*), *antraquinonas*, *lactonas sesquiterpénicas* (*damsina*, *coronopilina*, *3-HO-damsina*, *ambrosina*, *cumanina* y *odoratina*), *amirina*, *ácido siríngico*, *ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzoico*, *takakín-8-O-glucurónico* y *eugenol-4-O-glucopiranósido* (Hirosuke *et al.*, 1973; Silva *et al.*, 1985; Fusco *et al.*, 1999; Kong *et al.*, 2001). También se aislaron cuatro nuevos compuestos: dos glicósidos, los *erigésidos E* y *F*, el *ben-cil-beta-D-glucopiranósido* y el *2-feniletil-beta-D-glucopiranósido* (Zahoor *et al.*, 2010).

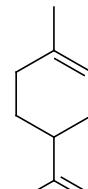
Un estudio efectuado con el aceite esencial de un ejemplar de Mérida (Venezuela), se logró identificar 13 compuestos (98,2% del aceite), siendo *trans-ocimeno* (20,72%), *trans-β-farneseno* (37,37%) y *β-sesquifelandreno* (9,76%) los componentes mayoritarios (Contreras *et al.*, 2007; Araujo *et al.*, 2013).

En otro estudio realizado con muestras de *C. bonariensis* recolectadas en Tunisia en distintas estaciones del año se observó una gran variación en la composición del aceite esencial. Se identificaron 143 componentes de los cuales unos 20 serían los de mayor importancia. En las muestras recolectadas en primavera se observó un alto contenido de *ester de matricaria* (1.2-67.3%), *(Z)-nerolidol* (0.3-19.9%) y *óxido de cariofileno* (0.8-14.3%). Las muestras recolectadas en verano poseían *ester de matricaria* (1.6-76.4%), *óxido de cariofileno* (1.6-22.6%) y *(E)-β-farneseno* (1.1-22.7%). En cambio, las muestras recolectadas en otoño presentaron *ester de matricaria* (trazas a 63.5%), *acetona geranil* (0.0-25.3%), *trans-α-bergamoteno* (0.0-24.3%) y *limoneno* (2.7-15.3%) (Mabrouk *et al.*, 2011)

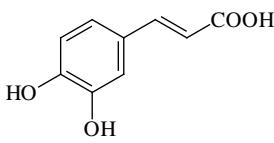
Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento no se realizaron estudios en humanos con esta especie. A continuación se presenta una reseña de estudios *in vitro* y en animales:

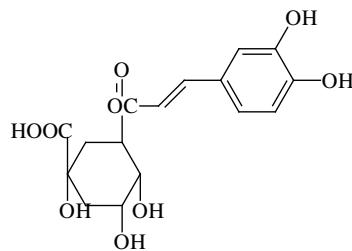
Actividad antimicrobiana: El extracto acuoso elaborado con las hojas demostró actividad antibacteriana (Fernández *et al.*, 1996; Gautier y Gerber,



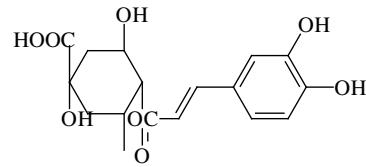
limoneno



ácido caféico



ácido clorogénico



ácido isoclorogénico

1959). Los extractos elaborados con las hojas revelaron una fuerte actividad antimicótica, en especial algunos componentes del aceite esencial, frente a *Aspergillus flavus* (Dubey *et al.*, 1982; Singh *et al.*, 1984). A su vez, el aceite esencial evidenció propiedades antibacterianas y antifúngicas frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* (Nyanyiwa y Gundidza, 1999; Araujo *et al.*, 2013). Por otra parte, el extracto hidroalcohólico en concentraciones de 50 mg/ml demostró actividad inhibitoria frente al virus X5-CL3 (Wachsman *et al.*, 1988).

Otras acciones de interés: El extracto metanólico demostró *in vitro* efectos inhibitorios sobre la actividad de la enzima *xantino-oxidasa*, lo cual está relacionado a la presencia de *ácido siríngico* y *takakín-8-O-glucurónido* mostrando una $IC_{50} = 500+/-41$ microM y $170+/-12$ microM, respectivamente (Kong *et al.*, 2001). El extracto clorofórmico administrado a ratas por vía intraperitoneal demostró actividad cardiotónica y depresora del SNC. También se menciona que el extracto acuoso de la parte aérea tiene actividad anticolinérgica sobre músculo recto-abdominal, actividad hiponatrémica en ratas (vía intraperitoneal) y efecto inotrópico positivo en el corazón de conejo. (Gupta, 1995).

Con respecto a algunos componentes químicos de *C. bonariensis*, vale la pena destacar que tanto la *7-O-glucósido apigenina*, como la *luteolina* y la *queracetina*, demostraron propiedades antiinflamatorias y antitusivas en modelos animales, en tanto la *queracetina* sola demostró propiedades antiespasmódicas, diuréticas, vasopresoras y viricidas (Duke, 1985). Los ácidos fenólicos le proporcionan actividad colerética, colagoga y antitumoral *in vitro*, mientras que las lactonas sesquiterpénicas *coronopilina*, *damsina*, *3-HO-damsina* y *ambrosina* (esta última aislada también de varias especies del género *Ambrosia*), presentaron actividad antitumoral *in vitro* (Hirosuke *et al.*, 1973). El aceite esencial obtenido de ejemplares de Venezuela, mostraron citotoxicidad frente a células de carcinoma cervical HeLa, carcinoma de pulmón A-459 y adenocarcinoma de mama MCF-7. También se verificó citotoxicidad frente a células normales Vero obtenidas de riñón de monos africanos. La CI₅₀ mostró rangos entre 1.4 y 45.8 microg/ml (Araujo *et al.*, 2013).

Un estudio farmacológico reciente indica que la administración oral del aceite esencial y su principal

componente el *limoneno*, producen un efecto antiinflamatorio (incluyendo migración celular) en un modelo de pleuresía inducida por zimosán (500 µg/cavidad) y lipopolisacáridos (250 ng/cavidad) en ratones. Asimismo, se observó que la administración de *limoneno* en bajas concentraciones también inhibe la producción de óxido nítrico, γ-interferón e IL-4 (Souza *et al.*, 2003). Por otro lado, se determinó que los componentes del aceite esencial coadyuvan en brindar una actividad eupéptica y carminativa (Kuklinsky, 2000; Villar del Fresno, 1999). El extracto crudo de yerba carnícera (0.3-10 mg/mL) exhibió efecto espasmogénico en ileón aislado de cobayo. El pretratamiento con atropina (0.1 µM) demostró abolir el efecto contráctil, similar a la acetilcolina. A su vez, el mismo extracto (0.03-0.3 mg/ml) produjo un efecto espasmogénico sensible a atropina en yeyuno aislado de conejos, el cual fue seguido de un efecto espasmolítico cuando la concentración empleada fue elevada (1.0 y 3.0 mg/mL). También produjo inhibición de las contracciones inducidas por potasio, mostrando una CE₅₀ = 0.62 mg/ml. Respecto a las fracciones hexánica y etilacetato, mostraron efectos espasmolíticos. Las actividades mostradas comprueban el uso tradicional de esta especie tanto en casos de constipación como de diarrea (Bukhari *et al.*, 2013). Finalmente el extracto acuoso de las hojas, en dosis de 100 y 200 mg/kg generó efectos ansiolíticos en cobayos (Porto *et al.*, 2007).

Toxicología - Efectos adversos

En las dosis usuales no se han relatado reacciones adversas. Se ha documentado dermatitis de contacto por empleo externo de esta especie (Sertoli *et al.*, 1978) y toxicidad para el ganado (Ragonese y Milano, 1984). La ingesta de hojas frescas de la especie emparentada *C. coulteri* Gray, en dosis equivalentes al 3% del peso corporal del animal durante tres días consecutivos, puede resultar fatal en ovinos (González Stuart, 1989). No se realizaron estudios de toxicidad o mutagenicidad hasta el momento.

Contraindicaciones

No se han documentado hasta la fecha. En vista de la falta de estudios que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda evitar su consumo en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Al 1%. Tomar 2-3 tazas diarias.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Araujo L, Moujir LM, Rojas J, Rojas L, Carmona J, Rondón M. Chemical composition and biological activity of *Conyza bonariensis* essential oil collected in Mérida, Venezuela. *Nat Prod Commun.* 2013; 8(8):1175-8.
- Broussalis A, Van Baren C, Muschietti C, Coussio J. Compuestos polifenólicos aislados de *Conyza bonariensis*. *Rev Lat Quím.* 1988; 19: 141-143.
- Bukhari I, Shah A, Khan R, Meo S, Khan A, Gilani A. Gut modulator effects of *Conyza bonariensis* explain its traditional use in constipation and diarrhea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(4):552-8.
- Contreras M, Grecia de Corao M, Rojas L, Carmona J, Usobilaga A. Estudio del aceite esencial de *Conyza bonariensis* que crece en Venezuela. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-270. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Dubey N, Dixit S, Bhargava K. Evaluation of leaf extracts of higher plants against some storage fungi. *Indian J. Botany.* 1982; 5: 20-22.
- Duke J. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton: CRC Press, 1985.
- Fernández J, Olano I, Vázquez A, Ferreira F, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996.
- Fusco M, Ruiz R, Sosa A, Ruiz S. Identificación de flavonoides en *Conyza bonariensis* (L). WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 1997. Abstract P-146.
- Fusco M, de Ruiz R, Ruiz S. Flavonoides y lactonas sesquiterpénicas de *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraeae). *Acta Farm Bonaerense.* 1999; 18: 295-298.
- Gautier E, Gerber F. Investigación de la actividad antibacteriana de plantas de Córdoba. *Bol Soc Arg Botánica* 1959; 8: 1-8.
- González Stuart A. Plantas tóxicas para el ganado. Buenos Aires: Limusa, 1989.
- Gupta M (Ed.). 270 plantas medicinales iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED, 1995.
- Hirosuke Y, Mabry T, Timmermann B. Sesquiterpene lactones, chemistry, NMR and distribution. Tokyo: University of Tokyo, 1973.
- Kong L, Abliz Z, Zhou C, Li L, et al. Glycosides and xanthine oxidase inhibitors from *Conyza bonariensis*. *Phytochemistry.* 2001; 58: 645-651.
- Kuklinsky C. Farmacognosia. Barcelona: Omega, 2000.
- Lahitte H, Hurrel J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas Medicinales Rioplatenses. Buenos Aires: Literature of Latin America, 1998.
- Mabrouk S, Elaissi A, Ben Jannet H, Harzallah-Skhiri F. Chemical composition of essential oils from leaves, stems, flower heads and roots of *Conyza bonariensis* L. from Tunisia. *Nat Prod Res.* 2011; 25: 77-84.
- Martino V, Debenedetti S, Ferraro G, Coussio J. Determinación Espectrofotométrica del Contenido de Ácidos Cafeoilquínicos en Especies Argentinas de Compuestas usadas en Medicina Popular. *Acta Farm Bonaerense.* 1989; 8 (1): 3-9.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Nyanyiwa M, Gundidza M. Antimicrobial activity of essential oil from *Ageratum conyzoides*, *Plectranthus ecklonii*, *Conyza scabuta* and *Conyza bonariensis*. Dep. Pharmacy. University of Zimbabwe. 1999. Website.
- Porto G, García L, Varini C, Santos A, et al. Validación de la actividad ansiolítica del extracto acuoso de *Conyza bonariensis*. Curso de Biomedicina do Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, 2007.
- Ragonese A, Milano V. Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora argentina. En: Kugler W (Ed.). Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Buenos Aires: Acme, 1984.
- Sertoli A, Fabbri P, Campolmi P, Panconesi E. Allergic contact dermatitis to *Salvia officinalis*, *Inula viscosa* and *Conyza bonariensis*. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 314-315.
- Silva G, Siqueira N, Alice C. *Constituintes do óleo essencial de Erigeron bonariensis*. Tribuna Farmac. Curitiba. 1985; 53: 37-39.
- Singh S, Dube N, Tripathi S, Singh S. Fungi toxicity of some essential oils against *Aspergillus flavus*. *Indian Perfum.* 1984; 28: 164-166.
- Souza M, Siani A, Ramos M, Menezes-de-Lima O, Henriques M. Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species. *Pharmazie.* 2003; 58: 582-586.
- Villar del Fresno A. Farmacognosia general. Madrid: Síntesis, 1999.
- Wachsmann M, Coto E, Martino V. Search for antiviral activity in higher plant extracts. *Fitoterapia.* 1988; 59: 422-424.
- Zahoor A, Siddiqui I, Khan A, Ahmad V, et al. Two new glycosides from *Conyza bonariensis*. *Nat Prod Commun.* 2010; 5: 1099-102.

Yerba de la perdiz

Nombre Científico: *Margyricarpus pinnatus* (Lam.) Kuntze.

Familia: Rosaceae.

Sinonimia: *Empetrum pinnatum* Lam.; *Margyricarpus setosus* Ruiz et Pavón.

Nombres populares:

Español: *yerba de la perdiz*, *perlilla*, *horizonte* (Argentina y Uruguay), *canlli* (Perú), *nigua* (Ecuador), *sabinilla*, *perla*, *perlilla*, *romerillo* (Chile).

Inglés: *pearlberry*



Resumen

La yerba de la perdiz (*Margyricarpus pinatus* – Rosáceas) es un pequeño arbusto distribuido en la mayor parte del territorio sudamericano, extendiéndose desde Ecuador hasta la Patagonia argentina. Si bien la constitución química de esta especie se encuentra bien determinada, no existe suficiente evidencia científica que permita validar algunos de los usos preconizados por la medicina popular, en especial aquellos relacionados con el tracto urinario.

Summary

Pearlberry (*Margyricarpus pinatus* – Rosaceae) is a small widespread shrub growing from Ecuador down to Patagonia in the South. Although the chemical composition of this species has been studied in depth, there is little pharmacological evidence in order to sustain the popular uses of pearlberry, especially regarding its uses in the treatment of urinary ailments.

Descripción botánica

Subarbusto ramoso de 15-30 cm de altura; hojas pinnaticompuestas, de alrededor de 3 cm de largo, alternas, con raquis lineal-subulado; con 7-9 pares de folíolos lineales, agudos, revolutos en el margen, caducos; pecíolo de base envainante formada por las estípulas; flores con receptáculo de 1-1,2 mm de largo, axilares, rojizas, sépalos lineal-lanceolados de 1,2 mm de longitud; fruto en forma de drupa, carnoso, blanquecino con tintes purpúreos, de hasta 1 cm de diámetro, con cáliz persistente. La floración ocurre en primavera (Cabrera, 1967; Andersen *et al.*, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Margyricarpus* es típico de la región andina, comprendiendo unas 10 especies (Hoffmann *et al.*, 1992). *M. pinnatus* es originaria de América del Sur, extendiéndose desde el sur de Ecuador y Perú hasta la Patagonia Argentina. En general habita en suelos arenosos o pedregosos, siendo abundante en el centro y norte de Chile, estepa pampeana argentina y oeste de Uruguay. Es una de las pocas especies que tiene una distribución tan amplia en

sentido oeste-este (Ratera y Ratera, 1980; Toursarkissian, 1980).

Parte utilizada

Partes aéreas.

Historia

Hieronymus (1882) señaló para la especie actividades astringentes y febríferas, en tanto Murillo (1889) destacaba las propiedades diuréticas y disolventes de cálculos urinarios de la raíz. En 1890 Guajardo hizo mención de propiedades aperitivas de la raíz, además de su aplicación en infecciones de vías urinarias (Hoffmann *et al.*, 1992). Sus frutos eran muy apreciados por los indígenas Araucanos y Pampas (Martínez Crovetto, 1968).

Agrotecnología de cultivo

No se obtuvieron datos.

Usos etnomedicinales

En Uruguay se emplea la decocción de la raíz o la infusión de la raíz (y/o parte aérea) como astringen-

te, febrífugo, regulador del ciclo menstrual, eliminador de cálculos de vías urinarias, antiuricémico y antirreumático. Por vía externa se emplea como vulnerario y en casos de uretritis (Alonso Paz, 1992; Esteves *et al.*, 1981). En Argentina también se emplea en afecciones de vías urinarias, como carminativo y astringente, en especial para el abordaje de hemorroides (Ratera y Ratera, 1980). En Bolivia, la etnia Kallawaya la recomienda como planta útil para tratar tuberculosis (Bastien *et al.*, 1994).

Otros usos

El fruto es comestible.

Composición química

Planta entera: compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, proantocianidinas B1, B3 y B4, quinonas, compuestos esteroidales (Bandoni *et al.*, 1971; Davyt *et al.*, 1991; Ferraro *et al.*, 1971; Montes y Wilmirsky, 1985).

Partes aéreas: se ha reportado la presencia de los siguientes aril-glicósidos: *β-hidroxifeniletil-O-α-L-ramnopiranósido(1-->6)-β-D-glucopiranósido*, *benzil-O-α-L-ramno-piranósido(1-->6)-β-D-glucopiranósido-4-metoxibenzil-O-α-L-ramnopiranósido(1-->6)-β-D-glucopiranósido*. También fueron aislaron los glicósidos triterpénicos: *ácido tormén-tico-3-β-O-β-D-quinovopiranósido*, *ácido tormén-tico-3-β-O-β-D-fucopiranósido* y *ácido tormén-tico-3-β-O-α-L-ramnopiranósido*. Otros compuestos previamente aislados: *catequina*, *epicatequina*, *β-hidroxi-3',4'-dimetoxifeniletil-glucósido* y el *β-hidroxi-3',4'-dimetoxifeniletil-rutinósido* (Bandoni *et al.*, 1976; De Tomassi *et al.*, 1996).

Farmacodinamia - Actividades farmacológicas

A pesar de su amplia distribución y empleo en el territorio sudamericano, esta especie no ha sido suficientemente estudiada. Hasta el momento solo se publicaron un par de trabajos experimentales con esta especie. Al respecto, tanto la *catequina* como la *epicatequina*, obtenidas del extracto metanólico de partes aéreas de *M. setosus*, demostraron ser las moléculas responsables del efecto inhibitorio *in vitro* del extracto sobre el HIV (De Tomassi *et al.*, 1999).

Las infusiones (al 10%) ensayadas en ratas con esta especie indujeron una diuresis moderada, aunque significativa respecto al grupo control ($p < 0.001$). Las excreciones urinarias de Na^+ y K^+ también resultaron ser significativamente mayores que las del grupo control. Es factible que los flavonoides sean los responsables del efecto diurético; la excreción de Na^+ y K^+ daría cuenta de un efecto perturbador en la absorción de estos iones en los túbulos renales (Sosa *et al.*, 2007).

Toxicología - Efectos adversos

No se conocen.

Contraindicaciones

No hay datos. Ante la falta de estudios que evidencien la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir sus extractos por vía oral en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 2-5% de la planta entera. Tomar 2-3 tazas al día (Alonso Paz *et al.*, 1992; Hoffmann *et al.*, 1992).

Referencias

- Alonso Paz, Bassagoda M, Ferreira F. *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Andersen A, Carosio C, Junqueras M. Principales plantas medicinales de la provincia de San Luis. *Anales de Saipa*. 1997; 15: 217-222.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine Medicinal Plants. I. Folklore and Phytochemical Screening. *Lloydia*. 1971; 35: 69-80.
- Bandoni A. Survey of Argentine Medicinal Plants. Folklore and Phytochemical Screening. II. *Econ Bot*. 1976; 30: 161-163.
- Bastien J, Robinson Jr W. Kallawaya-Bolivian herbalist analysis of their medicinal plants for leads to Antitumour, anti-HIV and anti-Chagas drugs. Presented at the IV International Congress of Ethnobiology, Lucknow, India. 17-21 nov 1994.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. III. Piperáceas a Leguminosas. Buenos Aires: Colección INTA. 1967; 389.
- Davyt D, Dellacasa E, Ferreira P, Méndez P, et al. Phytochemical screening of Uruguayan medicinal plants. *Fitoterapia*. 1991; 62: 519-521.
- De Tommasi N, Rastrelli L, Cumanda J, Speranza G, Pizza C. Aryl and triterpenic glycosides from *Margyricarpus setosus*. *Phytochemistry*. 1996; 42: 163-167.
- De Tommasi N, Piacente S, Rastrelli L, Mahmood N, Pizza C. Anti-HIV activity directed fractionation of the extracts of *Margyricarpus setosus*. *Pharmaceutical Biol*. 1999; 36: 29-32.
- Esteves A, Castellanos M, Brovetto J, Fielitz W. Indigenous plant used in Uruguay for fertility control. *Phytology*. 1981; 49: 421-424.
- Ferraro G, Delle Monache F, Juárez B, Coussio J. Flavonoids from Argentine Medicinal Plants. VII. Flavonoids of *Margyricarpus pinatus*. *Phytochemistry*. 1971; 11: 2647.
- Hieronymus J (1882) *Plantae Diaphoricae Florae Argentinae*. Buenos Aires, Argentina.
- Hoffmann A, Farga C, Lastra J, Veghazi E. Plantas medicinales de uso común en Chile. Santiago (Chile): Fundación Claudio Gay, 1992.
- Martínez Crovetto R. Nombres de plantas y su utilidad según los indios onas de Tierra del Fuego. *Estudios Etnobotánicos*. IV. *Etnobiológica* 1968; 3: 1-6.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina tradicional chilena. Santiago (Chile): Universidad de Concepción, 1985.
- Murillo N. Plantes Medicinales du Chili. París: Imp.de Lagny, 1889.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Sosa A, Fusco M, Petenatti M, Juárez A, et al. Estudios farmacognósticos y farmacológicos comparativos sobre tres especies diuréticas de amplio uso popular en el centro-oeste argentino. *Blacpma*. 2007; 6 (6): 1-2.
- Toursarkissian M. *Plantas Medicinales de la Argentina*. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.

Yerba de la piedra

Nombre Científico: *Usnea densirostra* Taylor.

Familia: Usneaceae.

Nombres populares:

Español: *yerba de la piedra, barba de la piedra.*



Resumen

*Los líquenes resultan de la simbiosis de un alga y un hongo. Esta unión da origen a un organismo vegetal que guarda algunas particularidades únicas dentro del reino, como ser una elevada resistencia a las condiciones ambientales adversas (altas temperaturas, sequías), y la producción de metabolitos químicos de gran implicancia medicinal. El principal metabolito secundario de *Usnea densirostra* (Usnéáceas) es el ácido úsnico, de probada actividad antibiótica. El mismo está presente en las infusiones del liquen y es utilizado en la medicina folclórica como antibiótico de uso tópico. Si bien el extracto acuoso mantiene sus propiedades antimicrobianas, el mismo carece de efectos citotóxicos, justificando de este modo el uso de las infusiones por vía externa en la medicina popular.*

Summary

*Lichens are the result of a symbiosis between certain algae and fungus. This union has originated certain organisms of particular characteristics, such as high resistance towards adverse climatic factors (high temperatures, drought), and production of secondary metabolites of medicinal interest. The main chemical constituent in *Usnea densirostra* (Usnéáceas) has been identified as usnic acid, of proven antimicrobial activity. This compound is present in the infusions of the plant, and is traditionally used in folk medicine as a topical antibiotic. Although the aqueous extract has shown to be an active antimicrobial agent, cytotoxicity is virtually absent in this extract, thus justifying the external use of the plants' infusion within popular medicine.*

Descripción botánica

Se trata de un liquen fruticuloso de 5-7 cm de altura, de color verde-agrisado, que crece sobre rocas. Presenta apotecios circulares, cóncavos, bordeados de pelos de diferentes tamaños (Alonso Paz *et al.*, 1992).

Distribución geográfica - Ecología

Habita el sur de Brasil, Argentina y Uruguay. Los líquenes son los seres vivos más longevos que se conocen; algunas especies pueden llegar a vivir hasta 4.000- 5.000 años.

Parte utilizada

La planta entera.

Adulterantes

Pueden existir confusiones con la especie emparentada *Usnea durietzii* Mot., conocida también como *barba de piedra*, y que crece en la cordillera de los Andes, a la altura de la provincia de Mendoza (Ragonese y Milano, 1984).

Historia

Las pilosidades que bordean el apotecio asemejan a pelos de barba, de ahí su denominación popular. Este liquen fue colectado en el Cerro de Montevideo (Uruguay) por Carlos Darwin en el año 1832. Desde muy antiguo se emplea en la medicina popular y dichos usos figuran en Uruguay en trabajos de Mariano Berro (1899) y en Argentina a través de la

obra de Hieronymus (1882). Las mujeres indígenas de Tierra del Fuego frotaban sus rostros con manojo de *usneas* para obtener un blanqueamiento de la piel (Osorio, 2002). El **ácido úsnico** fue aislado por primera vez en 1844 (Ingolfsdottir, 2002).

Usos etnomedicinales

Los gargarismos realizados con la decocción de la planta entera se recomiendan en casos de faringitis y anginas. Su cocimiento, por vía externa, se aplica en forma externa para el lavado de úlceras y heridas (Alonso Paz *et al.*, 1992).

Otros usos

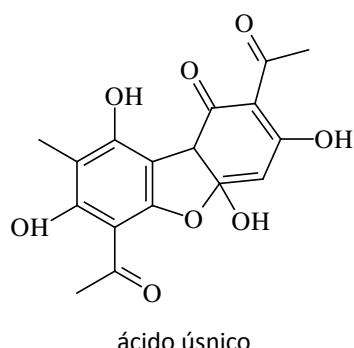
El **ácido úsnico** se emplea en la industria cosmética (cremas, desodorantes), farmacéutica (pastas dentales y colutorios), en perfumería (lociones), en ecología ambiental (insecticidas, herbicidas) y en la elaboración de preservativos (Ingolfsdottir, 2003). Otros trabajos indican que puede ser usado como biomarcador para determinar la deposición de contaminantes aéreos en ambientes semiáridos (Bernalasconi *et al.*, 2000; Richardson, 1992).

Composición química

Planta entera: Se menciona la presencia de *naftoquinonas*, *antraquinonas* (*antrona*), *glicósidos esteroidales*, *fenoles* (trazas), *flavonoides* y *taninos* (Bandoni *et al.*, 1972; Rondina *et al.*, 1969; Laxinamujila *et al.*, 2013). También presenta **ácido úsnico**, **ácido diacetilúsrico**, **ácido dihidroúsrico**, **ácido nostítico** y **ácido salazpínico** (Correché *et al.*, 1998; Mendiondo y Coussio, 1972). El **ácido úsnico** es un difeniléter vinculado a ácidos polifenólicos.

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Entre las investigaciones farmacológicas realizadas hasta la fecha, destacan las propiedades antibióticas de los extractos, las cuales estarían relacionadas con la presencia del **ácido úsnico** y derivados.



Actividad antimicrobiana: La infusión de la planta entera demostró actividad antibacteriana, en especial frente a gérmenes Gram positivos (Gutkind *et al.*, 1981). El **ácido úsnico**, también presente en otros líquenes similares (*U. barbata*, *Cladonia mitis* y *C. stellaris*), no demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a bacterias Gram negativas. En cambio, sí presentó una moderada aunque significativa actividad antibacteriana frente a gérmenes Gram positivos, en especial hacia *Staphylococcus aureus*, siendo la CIM = 6.06 µg/ml y la CBM (Concentración Bactericida Mínima) = 58 µg/ml. Por su parte, los *ácidos diacetilúsrico* y *dihidroúsrico*, ambos derivados del **ácido úsnico**, mostraron una actividad *in vitro* algo menor frente al mismo germe, siendo la CIM = 10.86 y 23.95 µg/ml y la MBC = 173 y 127.75 µg/ml, respectivamente. La evaluación de actividad antimicrobiana entre diferentes extractos determinó una mayor actividad en el extracto clorofórmico de la planta entera respecto al extracto acuoso (Correché *et al.*, 1998).

Otros estudios relacionados determinaron que el **ácido úsnico** presenta efectos antimicrobianos *in vitro* frente a *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, que junto a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* contaminan biofilms y superficies poliméricas de diversos aparatos biomédicos (Francolini *et al.*, 2004). También se observó actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* multiresistente, *Streptococcus mutans*, *Listeria monocytogenes*, *Aeromonas hydrophila*, *Candida albicans*, *C. glabrata* y *Mycobacterium tuberculosis* (Cocchietto *et al.*, 2002; Yilmaz *et al.*, 2004). En este último caso, el **ácido úsnico** (concentración de 1:50.000) produjo una inhibición cercana al 100% (Hobbs, 1990).

En lo que respecta a la acción antiviral, el **ácido úsnico** demostró un potente efecto inhibidor en la proliferación viral en ratas infectadas con poliomavirus. Dicha acción se daría a través de la transcripción del ARN viral (Campanella *et al.*, 2002). La ausencia de actividad citotóxica en el extracto acuoso junto a la presencia de **ácido úsnico** y actividad inhibitoria frente a gérmenes Gram positivos y hongos, justificaría el empleo de infusiones de este liquen por vía externa como antibiótico natural (Correché *et al.*, 2003).

Oncología experimental: La presencia de taninos le proporciona cualidades astringentes. El **ácido úsnico** demostró actividad antimitótica y antiproliferativa frente a algunas líneas de células tumorales (Campanella *et al.*, 2002). También se observó actividad citotóxica *in vitro* frente a las líneas de células tumorales T-47D (mama), Panc-1 (páncreas) y PC-3 (próst-

tata), con una $EC_{50} = 4.3\text{--}8.2 \mu\text{g/ml}$ (Kristmundsdóttir *et al.*, 2005). Un trabajo reciente reveló que el *ácido úsnico* inhibe la proliferación de células tumorales mamarias línea Bcap-37 y los mecanismos de angiogénesis al bloquear receptores para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) regulado por vías de señalización a partir de protein-kinsas 1 y 2 (Song *et al.*, 2012). Otro estudio reveló que el *ácido úsnico* promueve la apoptosis celular de las células cancerígenas activando el sistema de caspasas y la producción de radicales libres, alterando drásticamente las membranas mitocondriales (Bačkorová *et al.*, 2012).

Por otro lado, tanto el *ácido úsnico* como sus derivados (obtenidos de un extracto clorofórmico) demostraron actividad citotóxica al interactuar con el ADN en el ensayo metilo-verde (DNA/methyl green assay). Este podría ser el mecanismo de acción de la actividad antimicrobiana ya señalada, así como también su relación con los probables efectos adversos que pudiera ocasionar el liquen (Correché *et al.*, 1998). En estudios complementarios posteriores se confirmó la citotoxicidad del *ácido úsnico* a través de dos test: 1) por medio de reducción de una sal de tetrazolio (MTT) en cultivos de hepatocitos, y 2) mediante la incorporación de timidina tritiada en presencia de fitohemaglutinina en cultivos de linfocitos de bazo de ratas. Si bien en este último ensayo se observaron niveles de citotoxicidad más elevados, el test MTT resultó ser más rápido, práctico y económico (Carrasco *et al.*, 2000).

Toxicología - Efectos adversos

Se documentaron varios casos de dermatitis de contacto en trabajadores rurales que tuvieron contacto con hongos liquenizados, siendo responsable de estos cuadros el *ácido úsnico* (Mitchell, 1965). También se mencionan varios casos de hepatotoxicidad (una de ellas fulminante, ya que debió ser tratada mediante trasplante hepático) debido a la presencia de este compuesto, no solo mediante el consumo de infusiones, sino también a través de productos registrados como suplemento dietario en EE.UU (Lipokinetix®) y de venta libre en comercios (Durazo *et al.*, 2004; Neff *et al.*, 2004).

El mecanismo de intoxicación hepática, comprobado a través de cultivos de hepatocitos de ratas e intoxicación *in vivo* en ratones, estaría mediado por una inhibición de las funciones mitocondriales, necrosis (no apoptosis), daño en retículo endoplasmático y estrés oxidativo (Han *et al.*, 2004; Pramyothin *et al.*, 2004).

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia, niños, ancianos y la toma oral de productos que contengan en su formulación a este liquen. A la especie emparentada *U. durietzii* Mot. se le atribuyen propiedades abortivas (Ruiz Leal, 1972).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: Al 5% a partir de la planta entera (Alonso Paz *et al.*, 1992).

Referencias

- Alonso Paz, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: uso racional de las plantas medicinales. Montevideo (Uruguay): Fin de Siglo, 1992
- Bačkorová M, Jendželovský R, Kello M, Bačkor M, *et al.* Lichen secondary metabolites are responsible for induction of apoptosis in HT-29 and A2780 human cancer cell lines. *Toxicol In Vitro*. 2012; 26(3): 462-8.
- Bandoni A, Mendiondo M, Rondina R, Coussio J. Survey of Argentine Medicine Plants. I. Folklore and Phytochemical screening. *Lloydia*. 1972; 35: 69-80.
- Bernasconi E, De Vito I, Martínez L, Raba J. Liquen *Usnea densirostra* como bioindicador de metales pesados. Determinación por ICP-AES acoplado con nebulizador ultrasónico. *Ars Pharmaceutica* 2000; 41: 249-257.
- Campanella L, Carderelli M, Serino G, *et al.* Antimitotic effects of usnic acid on different biological systems. *Cell Mo Life Sci.* 2002; 53: 667-672.
- Carrasco M, Correché E, Giannini E, Enriz F, Gómez Lechón M. Valoración de la citotoxicidad del ácido úsnico mediante la utilización de dos test. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 sept 2000. Abstract P-139.
- Cocchietto M, Skert N, and Nimis P. A review on usnic acid, an interesting natural compound. *Naturwissenschaften*. 2002; 89: 137-146.
- Correché E, Carrasco M, Escudero M, Velázquez L, *et al.* Study of the cytotoxic and antimicrobial activities of usnic acid and derivatives. *Fitoterapia*. 1998; 69: 493-501.
- Correché E, Aragón L, Carrasco M, Velásquez L, *et al.* El uso de *Usnea densirostra* ("barba de la piedra") en la

- medicina popular. Bol Soc Argent Bot. 2003; 38 (Supl.): 206.
- Durazo F, Lassman C, Han S, Saab S, Lee N. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 950-952.
 - Gutkind G, Martino V, Graña N, Coussio J, De Torres R. Screening of southamerican plants for biological activities. I. Antibacterial and antifungal activities. Fitoterapia. 1981; 52: 213-218.
 - Francolini I, Norris P, Piozzi A, Donelli G, Stoodley P. Usnic acid, a natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on polymer surface. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 4360-4365.
 - Han D, Matsumaru K, Rettori D, Kaplowitz N. Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes. Biochem Pharmacol. 2004; 67: 439-451.
 - Hobbs C. *Usnea the Herbal Antibiotic*. Santa Cruz (CA): Botanica Press, 1990.
 - Ingolfsdottir K. Usnic acid. Phytochemistry. 2002; 61: 729-736.
 - Kristmundsdottir T, Jonsdottir E, Ogmundsdottir H, Ingolfsdottir K. Solubilization of poorly soluble lichen metabolites for biological testing on cell lines. Eur J Pharm Sci. 2005; 24: 539-543.
 - Laxinamujila, Bao H, Bau T. Advance in studies on chemical constituents and pharmacological activity of lichens in *Usnea* genus. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2013; 38(4):539-45.
 - Mendiondo M, Coussio J. Usnic, norstictic and salazinic acid from *Usnea densirostra* and *Usnea angulata*. Phytochemistry. 1972; 11: 424.
 - Mitchell J. Allergy to lichens. Allergic contact dermatitis from usnic acid produced by lichenized fungi. Arch Dermatol. 1965; 92: 142-146.
 - Neff G, Rajender Reddy K, Durazno F, Meyer D, et al. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss supplements containing ma huang or usnic acid. J Hepatol. 2004; 41: 1062-1064.
 - Osorio H. *Algunos líquenes interesantes del Uruguay*. Documentos de Divulgación. Museo Nacional de Historia Natural y Antropología. Nº 3, Uruguay, 2002.
 - Pramyothin P, Janthasoot W, Pongnimitprasert N, Phrukudom S, Ruangrugnsi N. Hepatotoxic effect of usnic acid from *Usnea siamensis* in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria. J Ethnopharmacol. 2004; 90: 381-387.
 - Ragonese A, Milano V. Enciclopedia argentina de Agricultura y Jardinería. Tomo II. 2 ed. Buenos Aires: ACME, 1984.
 - Richardson D. Pollution Monitoring with Lichens. Cobert & RHL Disney, 1992.
 - Rondina R, Mendiondo M, Coussio J. Investigaciones Químicas en Líquenes Argentinos. II. *Usnea densirostra*. Abstracts V Congreso Farmacéutico y Bioquímico Argentino. Buenos Aires, Argentina, 1969.
 - Ruiz Leal A. Flora popular mendocina. Deserta. 1972; 3: 1-296.
 - Song Y, Dai F, Zhai D, Dong Y, et al. Usnic acid inhibits breast tumor angiogenesis and growth by suppressing VEGFR2-mediated AKT and ERK1/2 signaling pathways. *Angiogenesis* Apr 11 2012. [Epub ahead of print]
 - Yilmaz M, Turk A, Tay T, Kivanc M. The antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cladonia foliacea* and its usnic acid, atranorin and fumarprotocetraric acid constituents. Z. Naturforsch. 2004; 59: 249-254.

Yerba de Santa Lucía

Nombre Científico: *Commelina erecta* L.

Familia: Commelinaceae.

Sinonimia: *Commelina angustifolia* Michx.; *C. bracteosa* Hassk.; *C. elegans* Kunth.; *C. gerrardii* C. B. Clarke; *C. undulata* R. Br.; *C. virginica* L.

Nombres populares:

Español: *yerba de Santa Lucía*, *Santa Lucía*, *flor de Santa Lucía*, *Leandro Gómez* (Argentina y Uruguay), *yerba del pollo* (Méjico).

Guaraní: *baguero miní*, *Santa Lucía toví*.

Inglés: *erect dayflower*.



Resumen

Commelina erecta (Commelináceas), también conocida como *yerba de Santa Lucía*, es una planta considerada descongestiva y antiséptica ocular en prácticamente todos los países de América. No obstante, la falta de datos sobre su composición química y la ausencia de ensayos biológicos en modelos experimentales, no permite aún recomendar su uso en tales circunstancias. Es necesario llevar a cabo estudios de irritación corneal en modelos animales con el objeto de asegurar la tolerabilidad del jugo de la parte aérea recomendada a tal fin. Popularmente también se le reconoce actividad anticonceptiva, aunque esta acción tampoco se ha confirmado científicamente. Dado el particular interés de la industria farmacéutica en el área de la fertilidad, sería de interés iniciar los estudios correspondientes a fin de constatar su eventual utilidad.

Summary

Commelina erecta (Commelinaceae), also known by the English common name of *erect dayflower*, is a medicinal plant used in ophthalmologic ailments, as an eye antiseptic, and as a contraceptive agent in most countries in America. However, and in spite of its importance in traditional medicine, no pharmacological or phytochemical studies have been performed in order to validate these medicinal uses. Due to the interest of the pharmaceutical industry in these fields, *C. erecta* could be of particular importance in the near future.

Descripción botánica

Hierba perenne, de tallo erguido y glabro; hojas alternas, enteras, ovadas a ovado-lanceoladas, agudas, con vainas rojizas, lámina de hasta 3-10 cm de largo por 2-3,5 cm de ancho. Flores cigomorfas, azules, tripétalas, dispuestas en una bráctea espatácea, aguda, en forma de bote, opuesta a las hojas, de alrededor de 2 cm de longitud. El fruto es una cápsula bivalva. Florece desde fines de la primavera hasta principios del verano (Alonso Paz et al., 1992; Lahitte et al., 1998).

suelos secos y arenosos. De acuerdo con Marzocca (1997) la planta prefiere lugares sombreados, más bien húmedos.

Agrotecnología del cultivo

Se cultiva como ornamental en algunos países de América, aunque no existen suficientes datos agro-tecnológicos para esta especie. La planta se multiplica mediante gajos (Lahitte et al., 1998).

Parte utilizada

Parte aérea fresca (Alonso Paz et al., 1992).

Historia

La denominación genérica *Commelina* es en honor de tres hermanos botánicos holandeses: Johann Commelin (1629-1698), Kaspar (1667-1731) y un

Distribución geográfica - Ecología

Se trata de una planta con hábitat extenso en América, abarcando desde Estados Unidos hasta el centro y norte de Argentina. Es abundante en Uruguay. Según Ratera y Ratera (1980) la planta crece sobre

tercero que falleció muy joven. El nombre relaciona pues, los tres pétalos de la planta (dos grandes y uno más pequeño), con los tres hermanos. La designación de especie *erecta*, es en alusión al tallo erguido (Lahitte *et al.*, 1998).

Usos etnomedicinales

La planta tiene amplia reputación popular como descongestivo ocular, de manera particular en casos de conjuntivitis (Poonam Sharma *et al.*, 2002). Los indígenas Pilagá del Chaco emplean el jugo obtenido de las espatas naviculares que protegen las flores, para tratar “canchas” (conjuntivitis?), aplicándose directamente sobre las zonas afectadas (Filipov, 1997). En Uruguay se emplea también el jugo, o la decocción de las flores u hojas, en aplicación externa en casos de conjuntivitis, eritemas, dermatitis, herpes, hemorragias. En uso interno para tratar afecciones hepáticas. La decocción de las hojas se emplea para tratar la leucorrhea (Alonso Paz *et al.*, 1992; Matínez Crovetto, 1964).

En Paraguay se emplea la infusión de la planta para promover la fertilidad. La raíz y el mucílago de las brácteas como refrescante y en casos de conjuntivitis. Al respecto, los indios Lengua-Maskoy del Gran Chaco emplean para ese fin la variedad *C. erecta* var. *angustifolia*, para lo cual beben la decocción de ramas y hojas durante varios días (Arenas y Moreno Azurero, 1977; Arenas, 1981). En Ecuador se utiliza la infusión de la raíz o su látex como anticonceptivo (González y Silva, 1987; Schultes y Raffauf, 1990). En Brasil recomiendan la decocción de las hojas como antidiarreico (Di Stasi *et al.*, 1994). En México emplean la savia fresca para aclarar la vista (Martínez, 1984).

En Guyana emplean la planta entera como emoliente y cicatrizante de heridas. En Haití utilizan la especie emparentada *C. elegans* HBK. en forma de colirio ocular a partir del jugo obtenido de las partes

aéreas (Germosén Robineau, 1995). En el Perú es diurética y emoliente, mientras que el cocimiento de las hojas se usa en casos de inflamación intestinal (Soukup, 1986).

Composición química

Partes aéreas: esteroides, taninos, mucílago y oxidasas (Davyt *et al.*, 1991).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento es muy poco lo que se ha estudiado de esta planta, desde un punto de vista biológico-experimental. De los principios activos identificados hasta el momento, puede deducirse que el mucílago proveniente de las brácteas del fruto tendría un efecto emoliente o descongestivo, lo cual podría vincularse a su aplicación popular como colirio oftálmico. No obstante, faltan evidencias experimentales (de eficacia y toxicológicas) que confirmen este empleo. A nivel antimicrobiano, el extracto hidroalcohólico de las flores demostró propiedades inhibitorias *in vitro* frente a *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Paz *et al.*, 1995). Cerdeiras *et al.* (2005) también hallaron actividades antibacterianas *in vitro* de extractos de *C. erecta*.

Toxicología - Efectos adversos

No existe información en la bibliografía consultada.

Contraindicaciones

No conocidas hasta la fecha. Teniendo en cuenta el empleo popular como regulador de fertilidad, no se aconseja la toma de extractos de esta especie durante el embarazo.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

No se conocen posologías precisas para esta especie.

Referencias

- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos. Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo (Uruguay): Fin de Siglo, 1992.
- Arenas P, Moreno Azorero R. Plants used as means of abortion, contraception, sterilization and fecundation by Paraguayan indigenous people. Econ Bot. 1977; 31: 302-306.
- Arenas P. Etnobotánica Lengua Maskoy. Buenos Aires: FECIC, 1981; 1: 358.
- Cerdeiras M, Pianzzola M, Vázquez A. The antibacterial activity of *Commelina erecta* extracts. Int J Antimicrob Agents 2005; 17(5):423-4.
- Davyt D, Dellacasa E, Ferreira P, Menéndez P, et al. Phytochemical screening of Uruguayan medicinal plants. Fitoterapia. 1991; 62: 519-521.
- Di Stasi L, Hiruma C, Guimarães E, Santos C. Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. Fitoterapia. 1994; 65: 529-540.
- Filipov A. La Farmacopea Natural en los Sistemas Terapéuticos de los Indígenas Pilagá. Parodiana. 1997; 10: 19-34.
- Germosén Robineau L. Hacia una Farmacopea caribeña. Tramil VII. Santo Domingo (Rep. Dominicana): Enda-Caribe, 1995.
- González F, Silva M. A survey of plants with antifertility properties described in South American folk medicine. Abstract performed in Princess Congress I. Bangkok, Tailandia, 1987.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Martínez M. Medicinal plants used in a Totonac community of the Sierra Norte de Puebla. Tuzumapan de Galeana, Puebla (México). J Ethnopharmacol. 1984; 11: 203-221.
- Martínez Crovetto R. Estudios Etnobotánicos. Nombres de plantas y su utilidad, según los indios Tobas del este del Chaco. Bonplandia. 1964; 2: 1-23.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la República Argentina. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Paz E, Alonso M, Cerdeiras J, Fernández F, et al. Screening of Uruguayan medicinal plants for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol. 1995; 45: 67-70.
- Poonam Sharma, Gian Singh. A review of plant species used to treat conjunctivitis. Phytotherapy Res. 2002; 16: 1-22.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Schultes R, Raffauf R. The Healing Forest. Portland (Oregon): Dioscorides Press, 1990.
- Soukup J. *Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana*. Lima: Colegio Salesiano, 1986.

Yerba del bicho

Nombre Científico: *Polygonum punctatum* Elliott.

Familia: Polygonaceae.

Sinonimia: *Polygonum acre* Kunth., *P. epilobioides* Wedd., *P. hydropiperoides*

Porsh, *P. robustius* (Small) Fernald, *Persicaria punctata* (Elliott) Small, *P. robustior* (Small) E. P. Bicknell

Nombres populares:

Español: *yerba del bicho*, *catay*, *yerba picante*, *picantilla*, *sanguinaria*, *penacho de campo*, *duraznillo*, *ajicillo*.

Portugués: *erva de bicho*, *capitiçova*, *pimenta d'agua*.

Inglés: *smartweed*.

Otros: *caatai*, *caá-tay*, *kaa-tay* (Guarani), *shutiri*, *yaco shutiri* (quechua).



Resumen

Polygonum punctatum (Poligonáceas) es una especie originaria de la América tropical y subtropical. Conocida por el nombre popular de *yerba del bicho*, tiene diversos usos medicinales en distintas partes de América del Sur, entre las cuales resaltan sus cualidades astringentes y antiinflamatorias. Hasta el momento no se realizaron estudios en humanos, aunque existen estudios de importancia que centran la atención en la actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antimicrobiana. Debido a la naturaleza de sus constituyentes esta especie puede generar reacciones irritativas a nivel de piel y mucosas.

Summary

Polygonum punctatum (Polygonaceae) is a herb native to tropical and subtropical regions of South America. The English common name for this species is smartweed, and is used for different medicinal purposes throughout the region, the most important being as an astringent and antiinflammatory agent. To-date, no clinical studies have been performed in *P. punctatum*. However, some pharmacological data suggest that this plant could be an effective analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and antimicrobial agent. Due to the nature of some chemical constituents present in the plant, smartweed should be used with precaution since some irritant effects have been reported.

Descripción botánica

Planta anual, caracterizada por presentar una altura de hasta 1.5 metros; nudos basales radicantes y tallo con vaina circular característica en los nudos conocida como *ocrea*; hojas simples, alternas, glabras y lanceoladas a linear-lanceoladas, de 3,5-12 cm de largo, con puntuaciones glandulosas. Las flores son de color blanco o rosado, pequeñas, están agrupadas en espigas de 15 cm de largo. Florece a fines de verano y en el otoño. El fruto es un aquenio ovoide, trigonal, de unos 4 mm de largo.

Distribución geográfica - Ecología

Especie originaria de la América tropical y subtropical. Crece en suelos arenosos a lo largo de márgenes de curso de agua, borde de arroyos, desagües, zanjas, etc.

Agrotecnología del cultivo

Por ser considerada una maleza, no se ha desarrollado el cultivo de esta especie. Según Estrella (1991), era cultivada en la región andina en la época prehispánica como condimento y especia.

Parte utilizada

La parte aérea y ocasionalmente la planta entera. Las hojas se caracterizan por tener sabor picante al ser masticadas debido a la presencia de aldehídos.

Adulterantes

La adulteración puede darse principalmente por el hecho de que se conocen también con el nombre de *yerba del bicho* a *P. stelligerum* Cham. (conocida en Paraguay, Argentina y Uruguay como *catay amargo*), *P. acuminatum* Kunth (*catay grande* en los

mismos países), *P. persicaria* (*persicaria*) y *P. hidropiperoides* (*pimienta de agua*).

Historia

El término científico *Polygonum* proviene del griego *polys* = *muchos* y *gony* = *nudo*, aludiendo a los nudos conspicuos de los tallos. En tanto *acre* hace referencia al sabor picante de sus hojas. En cuanto a la voz guaraní *caatai*, se descompone en dos vocablos: *ca'a* = *yerba* y *tai* = *picante*, en alusión al sabor de sus hojas cuando son masticadas.

Usos etnomedicinales

En medicina popular argentina se emplean la infusión de las hojas o la decocción de la planta entera por vía interna como antirreumática, antisentérica, anticonceptiva, para tratar hemorroides y como antidiarreica. Las hojas en compresas externas como vulneraria, rubefaciente, cicatrizante y antiséptica. También se emplea la planta entera como abortiva (generalmente en altas dosis), odontalgias, y como diurética, astringente, antisentérica y como emenagoga. Por vía externa en casos de sarna, llagas, úlceras crónicas y dermatosis (Gupta, 1995; Lahitte et al., 1998; Toursarkissian, 1980).

Con respecto a otras regiones del continente, cabe destacar que en Paraguay se emplea por vía interna como regulador de la fertilidad, antiartrítico, vomitivo (decocido de la raíz) y por vía externa en leishmaniasis, úlceras de piel, hemorroides (baños de asiento), gangrena y sarna (González Torres, 1986). En Brasil es muy empleada en casos de neumonía, fiebre, diarreas, parásitos y artritis. Por vía externa en erisipela, hemorroides, gingivitis y dermatosis (Buttura, 2003). En Bolivia, la etnia guaraní *isoceña* emplea la hoja machacada para ser aplicada en pieles parasitadas (Gupta, 1995). En el Perú, la planta es considerada estimulante, astringente y diurética; siendo empleada además en las enfermedades del aparato urinario, cálculos biliares, hemorroides y fiebres intermitentes (Soukup, 1986).

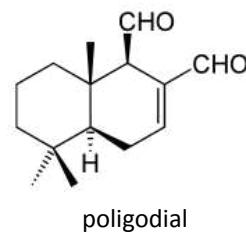
Otros usos

La *yerba del bicho* es considerada planta ictiotóxica, siendo por ello utilizada como artílugo de pesca por algunos habitantes de Colombia. En Brasil, Paraguay y Guatemala la emplean también como insecticida, debido a la presencia del sesquiterpeno *poligodial* (González Torres, 1986). Es repelente de insectos, en particular de ácaros y se la usa como garrapaticida. También se la utiliza contra los pulgones que afectan a los granos. Existen referencias de su empleo en Brasil para refinar el azúcar y como planta melífera (Martins, 1995). En Colombia el extracto acuoso de *P. hidropiperoides* es empleado con éxito

para combatir garrapatas, un ácaro que disminuye notablemente la productividad de los vacunos (Echeverri et al., 1996).

Composición química

En las partes aéreas se identificaron *taninos condensados* (casi un 18% de la planta seca), *flavonoides* (*rutina*, *quercitina*, *kaempferol*, *isorhamnetina*), *grupos fenólicos libres*, *triterpenoides*, *poligodial* (*sesquiterpeno*), *compuestos esteroidales*, *cardenóidos*, *leucoantocianidinas*, *ácido ascórbico* (en la hoja), *oxalato de calcio* (en la hoja), *saponinas* (trazas) y aceite esencial (partes aéreas y raíz), resinas (raíz) y peroxidadas (tallos). (Bandoni, 1976; Davy et al. 1991; Gupta, 1995).



Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

De esta especie resaltan sus cualidades astringentes y antiinflamatorias. Hasta el momento no se realizaron estudios en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta:

Actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética:

Estudios realizados en Brasil testearon dichas actividades y obtuvieron resultados diversos. La decocción de la planta entera desecada y administrada a ratas por intubación gástrica en una dosis de 600 mg/k no presentó actividad analgésica. Sí en cambio se observó actividad en el extracto hidroalcohólico (1:1) en dosis de 300 mg/k, así como actividad antihistámica en dosis de 100 mg/k. Pero al llegar a la dosis de 600 mg/k volvió a ser inactivo como analgésico y también como antipirético. De igual modo la administración intraperitoneal del extracto hidroalcohólico no presentó actividad analgésica en ambas concentraciones, pero sí antipirética en la dosis de 600 mg/k. En el ensayo de edema plantar bajo inducción con *caragenina*, la decocción de la planta entera desecada, como así también el extracto hidroalcohólico (1:1) administrada a ratas por intubación gástrica, demostró actividad antiinflamatoria en dosis de 300 mg/k en ambos casos. Cuando la decocción y el extracto fueron llevados a 600 mg/k, resultaron inactivos (Oliveira Simões et al., 1989).

Estos resultados fueron confirmados en gran medida por Gorzalczany *et al.* (1996), quienes observaron actividad antiinflamatoria en los extractos. Para ello, utilizaron en ensayo de inflamación auricular inducida en con *caragenina* en ratones. En el caso de aplicación tópica, los extractos cloruro de metileno, metanólico y acuoso demostraron una inhibición del 31%, 30% y 14%, respectivamente. Estos guarismos resultaron ser inferiores en comparación con *indometacina* (62%), utilizada como estándar. En el caso de la administración oral, los extractos cloruro de metileno y metanólico mostraron poca o ninguna actividad antiinflamatoria, mientras que el extracto acuoso mostró una acción máxima a las 4 hs., con un porcentaje de inhibición igual a 70% (vs. indometacina = 97%). Otros ensayos *in vitro* demostraron que el compuesto *poligodial* presenta propiedades antiinflamatorias y analgésicas (De Almeida Alves *et al.*, 2001).

Actividad antimicrobiana: A nivel micótico, el extracto clorofórmico de la parte aérea demostró actividad moderada frente a *Cladosporium cucumerinum* y *Candida albicans*, en tanto los extractos acuoso y metanólico se mostraron inactivos en ambos casos (Rahalison, 1993). Del extracto diclorometánico de las partes aéreas se aisló un aldehído sesquiterpélico conocido como *poligodial*, el cual demostró actividad fungitoxica frente a *Cladosporium sphaerospermum*. (De Almeida Alves *et al.*, 2001). A nivel viral, el extracto acuoso demostró actividad antiherpética *in vitro* con un 50% de la dosis efectiva ED₅₀ en un rango entre 39-169 µg/ml. También se observó una actividad antiviral contra el virus sincicial respiratorio (VSR) con una ED₅₀ en un rango entre 78-120 µg/ml. En cambio, no demostró actividad frente al adenovirus serotipo 7 (Kott *et al.*, 1999).

A nivel bacteriano algunos estudios *in vitro* determinaron actividad inhibitoria frente a gérmenes Gram (+) y (-) en diferentes extractos de esta especie (Pennia *et al.*, 2001). Los extractos obtenidos de distintas partes de las plantas verdes y secadas, cuando se utilizó como solvente el acetato de etilo, mostraron actividad antibacteriana sobre *S. aureus* y *B. subtilis* (Amer *et al.*, 2006).

Cuando la obtención de los extractos se realizó con solventes como el hexano y etanol 96°, la actividad se observó sobre *S. aureus*. Con las bacterias Gram negativas *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* los extractos no resultaron activos. No se observó actividad de los extractos sobre los bacilos Gram negativos aerobios *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Tampoco fueron activos sobre las bacterias Gram-positivas *Streptococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis* (Amet *et al.*, 2006)..

Otro estudio determinó que el extracto acuoso posee actividad inhibitoria contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Micrococcus luteus* (Massa *et al.*, 2004). Por su parte, el extracto diclorometánico de *Polygonum punctatum* fue activo contra *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*. En tanto, el extracto metanólico también resultó activo contra *B. subtilis*, *M. luteus*, *L. monocytogenes* y *S. aureus*. Finalmente, el extracto metanólico de *P. punctatum* demostró actividad inhibitoria contra *Aspergillus niger* y el extracto diclorometánico contra *Candida albicans* y *A. niger* (Vivot *et al.*, 2007).

Otras acciones de interés: El extracto acuoso de la parte aérea administrado por vía intraperitoneal a cobayos demostró actividad hemostática (Joachimovits, 1959). Tanto el extracto acuoso como el hidroalcohólico de partes aéreas demostraron en ratas efecto bradicardizante e hipotensor arterial, no así efectos diurético (Simões *et al.*, 1989). El extracto hidroalcohólico (1:1) de la planta entera administrado por vía intraperitoneal a ratones machos en dosis de 125 mg/k presentó actividad diurética a las 4 horas posteriores a su administración. El mismo extracto administrado a perros en dosis de 50 mg/k vía intravenosa, demostró actividad hipotensora arterial (Bhakuni *et al.*, 1969). La actividad anti-diárraea y antihemorroidal atribuida popularmente al extracto acuoso de partes aéreas se debería a la presencia de taninos y flavonoides (*rutina*). Es interesante destacar, por ejemplo, que dicho extracto incrementó la absorción de agua en diferentes segmentos del intestino de ratas (Almeida *et al.*, 1995; Duarte, 1994).

Toxicología - Efectos adversos

Sobre uso tradicional: La yerba del bicho es una especie que se recomienda emplear principalmente por vía externa antes que por vía oral. El alto contenido en oxalatos de calcio presente en esta planta resulta peligroso para el consumo humano y de ganado (Lewis y Elvin Lewis, 1977). Se reportó un caso de depresión de las funciones cognitivas y de los movimientos físicos en un lactante tras beber la infusión de la planta (Pronczuk y Laborde, 1987). Debido a la naturaleza de sus constituyentes esta especie puede generar reacciones irritativas a nivel de piel y mucosas (Brinker, 1998).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: La DL₅₀ de los extractos acuoso, metanólico y bencénico de la planta entera administrados a ratas por vía oral arrojaron guarismos mayores a 1 g/kg. Administrados por vía intraperitoneal arrojaron las siguientes

cifras: 0,285 mg/k (e.a.), 1 g/k (e.m.) y 0,245 g/k (e.b.). (Dinari H., 1978). La DL₅₀ de la decocción de la planta entera y del extracto hidroalcohólico (1:1) administrados a ratas por vías i.p. fue mayor de 6.000 mg/k (Oliveira Simoes et al., 1989).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: El extracto metanólico de la planta entera en una concentración de 50 µg/ml no evidenció citotoxicidad en cultivos de células humanas. El extracto hexánico de las hojas exhibió una fuerte actividad tóxica en el bioensayo de *Artemia salina* con una LC₅₀ = 16.4 µg/ml (Bhakuni et al., 1969; Galarza et al, 2003; Martins, 1997).

Contraindicaciones

Si bien los ensayos de laboratorio en animales han arrojado una baja toxicidad, no se aconseja la toma de extractos o tisanas de *yerba del bicho* por vía oral debido a la presencia de algunos componentes tóxicos (oxalatos, taninos en alta concentración, etc). (Itten et al., 1999). No administrar por vía oral en

casos de litiasis renal o vesicular, embarazo, lactancia y niños (Alves, 1999). En tanto, las aplicaciones externas no presentan contraindicaciones siempre y cuando no se practiquen sobre heridas abiertas de piel, por peligro de pasaje de los compuestos tóxicos a sangre (Wade, 1978).

Interacciones medicamentosas

La toma de extractos o infusiones por vía interna puede interferir con la absorción de la vitamina K (Brinker, 1998).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Uso Tópico: Compresas con la infusión o decocción al 5% o baños para patologías dermatológicas en base a 30 g/l. Aplicar o bañar 2 veces al día.

Infusión o decocción*: Al 1%. 150-500 ml diarios.

Tintura*: Al 20%. 5-30 ml diarios.

* Tomas internas sugeridas por la Prefectura Municipal de Curitiba, Secretaría Municipal de la Salud. *Planta Saude*. Brasil (1994).

Referencias

- Almeida C et al. Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine. Rev Saude Publica. 1995; 29: 428-433.
- Alves D. Plantas Medicinales tóxicas para la gestación y amamantamiento. Fitociencia. 1999; 2: 12-13.
- Amer L, Jerke G, Horianski M, Kramer F, et al. Extractos crudos de *Polygonum punctatum* Elliot con actividad antibacteriana. Rev Cienc Tecnol 2006; 8 (8): 5-11.
- Bandoni A. Survey of Argentine Medicinal Plants. Folklore and Phytochemical Screening. II. Econ Bot. 1976; 30: 161.
- Bhakuni O, Dhar M, Dhar M, Dhawan B, Mehrotra B. Screening of Indian plants for biological activity. Part II. Indian J Exp Biol. 1969; 7: 250-262.
- Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 2 ed. Sandy, Oregon: Eclectic Medical Pub, 1998.
- Buttura E. Plantas Medicinais do Oeste Paranaense. Itaipú (Brasil), 2003.
- Davyt D, Dellacasa E, Ferreira F, Menéndez P, et al. Phytochemical Screening of Uruguayan Medicinal Plants. Fitoterapia. 1991; 62: 519-521.
- De Almeida Alves T, Ribeiro F, Kloos H, Zani C. Polygodial, the fungitoxic component from the Brazilian medicinal plant *Polygonum punctatum*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96: 831-833.
- Dinari H. Napralert. Datos no publicados. 1978.
- Duarte M. Avaliação química de tres especies de *Polygonum*. Resumo de Temas Livres Nº 141. XIII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil, 1994.
- Echeverri F, Alzate F, Torres F, Quiñones W, et al. Componentes de *Polygonum hidropiper* y actividad contra garrapatas. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Montevideo, Uruguay, 1996.
- Estrella E. Plantas Alimenticias Prehispánicas. 1º Simposio Ecuatoriano de Etnobotánica y Botánica Económica. Quito, 1991.
- Galarza J, Bargardi S, Kramer F. Extractos crudos de *Polygonum punctatum* Elliot y su actividad genotóxica. Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. Posadas, Misiones. 29-31 oct 2003.
- González Torres D. Catálogo de plantas medicinales, alimenticias y útiles usadas en Paraguay. Asunción (Paraguay): Edit. Servilibro, 1986.
- Gorzalczany S, Acevedo C, Muschietti L, Martino V, Ferraro G. Search for antiinflammatory activity in Argentine medicinal plants. Phytomedicine. 1996; 3: 135-138.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de

- Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Itten B, Vicente C, Argain A, Merlo R. El Caatai (*Polygonum punctatum*). Raíces. 1999; 10: 17-23.
- Joachimovits R. Pharmacological study of the antihemorrhagic action of *Polygonum acre*. Med Cir Farm. 1959; 1259: 216.
- Kott V, Barbini L, Cruanes M, Muñoz J, et al. Antiviral activity in Argentine medicinal plants. J Ethnopharmacol. 1999; 64: 79-84.
- Lahitte H, Hurrel J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lewis W, Elvin Lewis M. Medicinal botany plants affecting man's health. New York: J Wiley & Sons, 1977.
- Martins E. *Plantas Medicinais*. Minas Gerais (Brasil): Univ. De Viçosa, 1995.
- Martins D. Bioactive plants extracts used in the South America traditional medicine. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 nov 1997. Abstract P-181.
- Massa R, Céparo M, Cruañes M, Gutkin G, et al. Búsqueda de actividades antimicrobiana y antiviral en *Polygonum punctatum* y *Tessaria integrifolia*, plantas autóctonas de la flora de Entre Ríos. VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-103.
- Oliveria Simoes C, Ribeiro do Vale R, Poli A, Nicolau M, Zanin M. Pharmacological investigation on *Polygonum punctatum* (*P. acre*) extracts. Part I. Tests in vivo. J Pharmacol Belg. 1989; 44: 275-284.
- Penna C, Marino S, Vivot E, Cruanes M, et al. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. J Ethnopharmacol. 2001; 77: 37-40.
- Pronczuk J, Laborde A. Plantas silvestres y de cultivo. Riesgo de intoxicación para el hombre. Montevideo: Univ de la República. Div. Publicaciones y Ediciones, 1987.
- Rahalison L. Screening for antifungal activity of Panamanian plants. Intl J Pharmacog. 1993; 31: 68-76.
- Simões C, Ribeiro-do-Vale R, Poli A, Nicolau M, Zanin M. The pharmacologic action of extracts of *Polygonum punctatum* Elliot (= *P. acre* HBK). J Pharm Belg. 1989; 44: 275-284.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vivot E, Massa R, Cruañes M, Muñoz J, et al. Actividad Antimicrobiana *In Vitro* de Seis Especies Autóctonas de la Flora de Entre Ríos (Argentina). Lat Am J Pharm. 2007; 26 (4): 563-6
- Wade A (Ed.). The Extra Pharmacopeia. 27 ed. London: The Pharmaceutical Press, 1978.

Yerba del lucero

Nombre Científico: *Pluchea sagittalis* (Lam.) Cabrera.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Sinonimia: *Conyza sagittalis* Lamarck; *Gnaphalium suaveolens* Vell.; *Pluchea suaveolens* (Vell.) O. Kuntze; *P. quitoc* DC.

Nombres populares:

Español: *yerba del lucero, yerba lucera, lucera, quitoco, cuatrocantes, árnica.*

Portugués: *erva luzeira.*

Inglés: *wingstem, camphor leed.*



Resumen

La yerba del lucero es una planta medicinal perteneciente a la familia de las Asteráceas, y cuyo nombre científico es *Pluchea sagittalis*. Es oriunda de Sudamérica, y se encuentra ampliamente distribuida en el sur de Brasil, Bolivia, Paraguay, Argentina (noroeste, noroeste y centro) y Uruguay. A la infusión de las partes aéreas se le atribuyen propiedades sedativas, colagogas, coleréticas, antiespasmódicas, antiflatulentas, febrífrugas y contra la gonorrea. Los estudios farmacológicos realizados hasta la fecha indican que la planta posee actividades colagoga, colerética, antioxidante y antiinflamatoria.

Summary

Wingstem is a popular medicinal herb that belongs to the family Asteraceae, and is known by the botanical name of *Pluchea sagittalis*. This species is native to South America, and is widespread throughout Southern Brazil, Bolivia, Paraguay, Argentina (Northeastern, Northwestern, and Central regions) and Uruguay. The infusion of the aerial parts is considered sedative, cholagogue, choleric, antispasmodic, febrifuge, and effective against gonorrhea. Pharmacological studies have shown that *P. sagittalis* possesses cholagogue, choleric, antioxidant and antiinflammatory activities.

Descripción botánica

Planta herbácea caracterizada por presentar una altura entre 1-2 metros; tallo erecto, cuatrialado; hojas anchamente lanceoladas, ligeramente dentadas, alternas y decurrentes en el tallo; capítulos florales hemiesféricos (como cilindros achatados) de 1 cm de diámetro, color lila o blancorosas, suaves al tacto y que se agrupan en inflorescencias corimbosas, que hacen su aparición durante el verano (Alonso Paz et al., 1993)

Distribución geográfica - Ecología

La yerba del lucero es oriunda de Sudamérica, en especial del sur de Brasil, Bolivia, Paraguay, Argentina (noroeste, noroeste y centro) y Uruguay. Crece sobre suelos bajos y húmedos, aledaños a los ríos y arroyos.

Agrotecnología del cultivo

Esta especie es aprovechada principalmente a partir de la recolección de ejemplares silvestres. Se reproduce a partir de semillas. Se desarrolla y crece mejor en suelos profundos, muy húmedos. Se realizaron cultivos a partir de semillas en escalas pequeñas con buen desarrollo de plantas, aunque sin una sistematización uniforme, de lo que no pude sacar demasiadas conclusiones (Herbotecnia, 2004).

Parte utilizada

Partes aéreas, incluyendo las inflorescencias.

Adulterantes

No se han denunciado hasta el momento. Estudios micrográficos de hojas y tallos revelan como elementos diagnósticos la presencia de tricomas e glandulares (tipo látilo y uniseriados) y glandulares (con

cabeza bicelular y pie biseriado), y la presencia de glóbulos lipídicos en células del mesófilo (Bucciarelli et al., 2004).

História

Planta empleada por las diferentes etnias de América del Sur como digestiva, antihistérica, febrífuga y contra cualquier dolencia de origen hepático. La etnia *Pilagá* (provincia de Formosa, Argentina) empleaba las hojas para mezclarlas con las del tabaco y así rebajar su gusto y aumentar su volumen (Filipov, 1997). La denominación de *yerba del lucero* aún no tiene una explicación bien definida. Aparentemente su origen se debería a que es una planta que ha de emplearse desde muy temprano, a la hora del lucero. En tanto la denominación *cuatrocantos* se refiere a las cuatro alas que presenta el tallo (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

Popularmente se cita la toma de las infusiones de los extremos del tallo que incluyen las flores (hojas y capítulos) atribuyéndoseles propiedades sedativas, colagogas, coleréticas, antiespasmódicas, anti-flatulentas, contra el empacho, febrífugas y contra la gonorrea. Las hojas y ramitas en decocción se emplean para tratar tos y fiebre. La decocción en uso externo se emplea para lavar y desinfectar erupciones y heridas. También se suele agregar en el mate (Alonso, 2004; Alonso Paz et al., 1992; Freire y Urtubey, 1999; Martínez Crovetto, 1981; Ratera y Ratera, 1980; Campos Navarro y Scarpa, 2013).

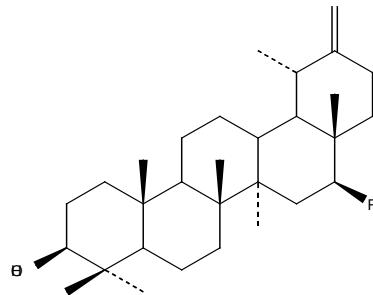
Constitución química

Se aislaron distintos compuestos de las partes aéreas y de la parte entera, incluyendo el aceite esencial, los cuales se describen a continuación (Bohlmann et al., 1980; Martino et al., 1989; Dayte et al., 1991; Talenti, 1975; Vera et al., 2003):

Partes aéreas: compuestos polifenólicos (ésteres del ácido cafeico, ácidos clorogénico e isoclorogénico), taraxasterol, heterósidos, flavonoides (*quercetina*, *quercitrina*, *pirocatequina*, *trimetoxi-flavonas*), *centaureidina*, *crisofenol D*, *estigmasterol*, a y b *amirina*, *taninos*, *saponinas*, *leucoantocianidinas*, *esteroles*, etc.

Aceite esencial (0,26-0,47%): canfeno, l-alcanfor, humuleno, a y b pineno, d-limoneno, 1,8-cineol, p-cimeno, citronelol, acetato de bornilo, cariofileno, a-terpineol, acetato de geraniol, borneol, linalol, a-tuyeno.

Planta entera: cumarinas, pirocatequina, piroacetol, floroglucinol, pirogalol y flavonoides (*quercitrina*, *quercetina*, *pirocatequina*), sesquiterpenos de tipo eudesmano (3α -(2,3-epoxi-2-metilbutiriloxi)-4-alfa-formoxi-11-hidroxi-6,7-dehidroeu-desman-8-ona, 3α -(2,3-epoxi-2-metilbutiriloxi)-4alfa,7alfa,11-trihidroxieudesman-8-ona, 3α -(2,3-epoxi-2-metilbutiriloxi)-4alfa-formoxi-cuanteemona y 10 componentes similares) (Vera et al., 2008).



Taraxasterol

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Acción sobre el sistema digestivo: Los primeros ensayos en animales realizados en Argentina a partir de las infusiones elaboradas con las hojas y ramas pequeñas demostraron actividad colagoga y colerética (Udaondo et al., 1937). En ambas actividades intervendrían los compuestos polifenólicos, los cuales son muy solubles en agua, de manera tal que la toma de una infusión de *yerba del lucero* asegura la obtención de dichos efectos (Martino et al., 1989).

Actividad antioxidante y antiinflamatoria: Se observó actividad antioxidante moderada en el extracto acuoso (Desmarchelier et al., 1997). El acetato de taraxasteril también demostró propiedades antioxidantes en modelos experimentales (Bass et al., 1983), así como también actividad antiinflamatoria en el test de edema auricular por *carragena* en ratas (Pérez García et al., 1997). En los tests inflamatorios con ácido araquidónico se obtuvo una inhibición del 60%, mientras que en el test de aceite de croton la misma fue del 47,1% y en el de forbol-12-miristato-13-acetato alcanzó el 63,5%. El efecto antiinflamatorio fue considerado levemente inferior al producido por *indometacina* (Pérez García et al., 1996). El extracto diclorometano de *P. sagittalis* evidenció actividad antiinflamatoria en los tests de edema plantar, edema auricular y granuloma en ratas. A su vez, inhibió la producción de radicales libres en neutrófilos activados (Pérez García et al., 2005).

Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por Gorzalczany et al (1996) quienes observaron que un extracto diclorometánico de las partes aéreas posee actividad antiinflamatoria en ensayos similares a los descriptos arriba (76.3% y 43.6%, respectivamente). Finalmente, tanto el extracto diclorometánico como el acuoso evidenciaron propiedades protectoras y antioxidantes en condiciones de estrés respiratorio al interactuar con la producción de proteínas específicas (hsp 72) activadas por medio de sustancias pro-oxidantes (Pérez García *et al.*, 2001).

Otras acciones de interés: En un screening realizado sobre bacterias Gram (+) y (-), el extracto metanólico de partes aéreas de *P. sagittalis* mostró únicamente actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Micrococcus luteus*, con un halo inhibitorio entre 8-11 mm (De Souza *et al.*, 2004). El extracto etanólico de la raíz en concentraciones de 50 mg/ml no reportó actividad antiviral *in vitro* frente al *Herpes simplex*, virus Junin XJ-CL3, virus de la polio, virus de la estomatitis vesicular y los virus Sindbis, Tacaribe y Pichinde. No obstante, se comprobó que el extracto etanólico modula la respuesta hematopoyética en presencia de infecciones por *Listeria monocytogenes*, impidiendo un descenso en la formación de macrófagos en médula ósea (Queiroz *et al.*, 2000). Asimismo, dicho extracto produce un incremento significativo de la mielopoyesis en ratas con tumores transplantados de Ehrlich (Queiroz *et al.*, 2001), mientras que algunos de sus componentes demostraron actividad frente al *Tripanosoma cruzi*, protozoario causante del mal de Chagas (Zani *et al.*, 1994).

En lo que respecta al control de plagas, los sesquiterpenos de tipo eudesmano de las partes aéreas de *P. sagittalis*, en concentración de 100 ppm, demostró efectos antialimentarios frente a larvas del insecto *Spodoptera frugiperda* (Vera *et al.*, 2008).

La administración oral de un extracto etanólico de las hojas produjo una inhibición dosis-dependiente de las contracciones abdominales inducidas con ácido acético en ratas, así como en el dolor inducido con glutamato, con valores de ID₅₀ iguales a 624.0 (523.0-746.0) mg/kg y 368.0 (216.0-628.0) mg/kg, respectivamente. En el test de formalina, el extracto produjo una inhibición significativa de la fase inflamatoria, con una ID₅₀ igual a 411.0 (183.0-721.0)

mg/kg. No obstante, no se observaron efectos en la fase neurogénica. La antinocicepción observada a una dosis de 300 mg/kg, p.o. tampoco fue revertida por tratamiento con naloxona (1 mg/kg, i.p.). En dosis elevadas (hasta 1000 mg/kg, p.o.) el extracto no afectó la coordinación motora de los animales, mientras que por vía oral se observó un efecto protector de las lesiones gástricas inducidas con etanol (ID₅₀ = 55.0 (46.6-64.9) mg/kg), así como un incremento en los niveles de mucus en la mucosa gástrica en aquellos animales del grupo control (Figueroedo *et al.*, 2011).

Toxicología - Efectos adversos

Las infusiones de *yerba del lucero* por lo general son bien toleradas. No existen estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, mutagénicos ni teratogénicos.

Contraindicaciones

No existe información hasta la fecha. En vista de la falta de datos que aseguren la inocuidad durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir esta especie en tales circunstancias hasta obtener datos de inocuidad.

Status legal

El *lucero* se encuentra registrado en el Código Alimentario Argentino (desde el año 1988) permitiéndose su uso como aperitivo. Al respecto existe en Argentina una bebida amarga conocida como *Aperitivo Lucera* (C.A.A., 1988).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

(Alonso Paz *et al.*, 1993).

Tintura: 30 g de la planta en 100 cc de alcohol de 70°. Tomar 25-30 gotas 3 veces al día.

Infusión: 2 cucharaditas de la parte aérea triturada por taza. Tomar 2-3 tazas al día.

Vino medicinal: Se trata de un licor aperitivo muy empleado en la provincia argentina de Entre Ríos. El mismo se prepara de la siguiente manera: *tintura de yerba lucera* 300 cc, azúcar 100 g y vino blanco hasta completar un litro. Se mezcla todo, se deja disolver el azúcar, se agita en forma alternada y se procede a beber una o dos copas antes de las comidas como aperitivo, o después de las comidas, como digestivo.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Bass D, Parce J, Dechatelet L, Szejda P, et al. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *J Immun.* 1983; 130: 1910-1917.
- Bohlmann T, Zieche J, King R, Robinson H. Neue eudesmane-derivative aus *Pluchea suaveolens* Vell. *Phytochemistry* 1980; 19: 969-970.
- Bucciarelli A, Cambi V, Flemmer A, Hansen P. Micrografía de *Pluchea sagittalis*. VIII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-4.
- Campos Navarro R, Scarpa G. The cultural-bound disease “empacho” in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2013; 148(2):349-60.
- Código Alimentario Argentino. Sección 1.1.2.9 - Resolución 2071. Tomo 1. Capítulo 14, 1988; 198.
- Dayte D, Dellacassa E, Ferreira P, Menéndez P, et al. Phytochemical screening of Uruguayan medicinal plants. *Fitoterapia.* 1991; 62: 6.
- Desmarchelier C, Novoa Bermúdez MJ, Coussio J, Ciccia G, Boveris A. Antioxidant and prooxidant activities in aqueous extracts of Argentine plants. *Intl J Pharmacog.* 1997; 35: 116-120.
- De Souza G, Haas A, von Poser G, Schapoval E, Elisabetsky E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2004; 90 (1):135-143.
- Figueiredo S, do Nascimento F, Freitas C, Baggio C, et al. Antinociceptive and gastroprotective actions of ethanolic extract from *Pluchea sagittalis* (Lam.) Cabrera. *J Ethnopharmacol.* 2011; 135: 603-9.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiana.* 1997; 10: 35-74.
- Freire S, Urtubey E. Compuestas Medicinales de la Provincia Biográfica Pampeana. *Acta Farm Bonaerense* 1999; 18: 191-199.
- Gorzalcany S, Acevedo C, Muschietti L, Martino V, Ferraro G. Search for antiinflammatory activity in Argentine medicinal plants. *Phytomedicine* 1996; 3: 135-138.
- Martinez Crovetto R. Plantas utilizadas en Medicina en el NO de Corrientes. Tucumán (Argentina): Ministerio de Cultura y Educación. Fundación Miguel Lillo, 1981.
- Martino V, Ferraro G, Debenedetti S, Coussio J. Compuestos polifenólicos aislados de *Pluchea sagittalis*. *Acta Farm Bonaerense* 1989; 8: 3-9.
- Pérez García F, Marín E, Cañigueral S, Adzet T. Anti-inflammatory action of *Pluchea sagittalis*: involvement of an antioxidant mechanism. *Life Sci.* 1996; 59: 2033-2040.
- Pérez García F, Marín E, Adzet T, Cañigueral S. Taraxasterol acetate, an active principle from *Pluchea sagittalis*: effects on inflammation, free radicals and stress protein synthesis. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Noviembre 1997. Abstract O-O21.
- Pérez García F, Marín E, Adzet T, Cañigueral S. Activity of plant extracts on the respiratory burst and the stress protein synthesis. *Phytomedicine.* 2001; 8: 31-38.
- Pérez-García F, Marín E, Parella T, Adzet T, Cañigueral S. Activity of taraxasteryl acetate on inflammation and heat shock protein synthesis. *Phytomedicine.* 2005; 12(4):278-84.
- Queiroz M, Justo G, Pereira da Silva F, Muller A, Guilhon G. Stimulatory action of *Pluchea quitoc* extract on the hematopoietic response during murine listeriosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2000; 22: 721-740.
- Queiroz M, Justo G, Valadares M, Pereira da Silva F, Muller A. Adjuvant effect of *Pluchea quitoc* extract on the resistance of tumor-bearing mice by modulation of the host hematopoietic response. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001; 23: 215-228.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Talenti E. Aceite esencial de *Pluchea sagittalis*: sus componentes. *Anales Soc Cient Argentina.* № 199 1975.
- Udaondo B, Goñalons G, Basile A, Zunino H, Lacour J. Artículo. *Bol Ac Nac Med.* 1937; 20: 441-458.
- Vera N, Cartagena E, Baklon A. Sesquiterpenos bioactivos de *Pluchea sagittalis*. IV Encuentro Regional de Plantas Medicinales del NOA. Horco Molle, Tucumán, 2003. Abstract P-23.
- Vera N, Misico R, Sierra M, Asakawa Y, Bardón A. Eudesmanes from *Pluchea sagittalis*. Their antifeedant activity on *Spodoptera frugiperda*. *Phytochemistry.* 2008; 69(8): 1689-94.
- Zani C, Alves T, Oliveira A, Murta S, et al. Trypanocidal components of *Pluchea quitoc* L. *Phytotherapy Research.* 1994; 8: 375-377.

Yerba del pollo

Nombre Científico: *Alternanthera pungens* H.B.K.

Familia: Amaranthaceae.

Sinonimia: *Alternanthera achyrantha* (L.) R. Br., *A. echinata* Sm., *A. repens* (L.)

Kuntze., *Achyranthes repens* L., *Illecebrum achyrantha* L., *Celosia echinata* Willd. ex Roem. & Schult., *I. pungens* (Humb.) Spreng., *Telanthera pungens* (Humb.) Moq.

Nombres populares:

Español: *yerba del pollo*, *yerba del pajarito*, *torito*, *quisca yuyo*, *tapecué* (Paraguay), *yerba del moro*, *humuto*, *umutu*, *ccepó-ccepó* (Perú) *cepo cepo* (Guatemala).

Portugués: *poayá*, *erva de pinto*, *periquito*



Resumen

La yerba del pollo (*Alternanthera pungens* – Amaranthaceae) es oriunda de Sudamérica, más específicamente de las regiones cálidas y templadas de Bolivia, Paraguay, sur de Brasil, Uruguay y Argentina, y constituye una maleza en Europa y Asia. Comúnmente usada en el tratamiento de trastornos digestivos y de la piel entre otros, prácticamente no existen estudios referidos a la actividad biológica de esta especie, a excepción de algunas investigaciones para determinar sus efectos sobre el sistema digestivo y un estudio clínico sobre el efecto en las defensas antioxidantes y sistema inmunológico de pacientes con VIH.

Summary

Alternanthera pungens (Amaranthaceae), also known by the common name of *yerba del pollo*, is a native herb from South America, more specifically from Bolivia, Paraguay, Southern Brazil, Uruguay and Argentina, although it is also considered a weed in Europe and Asia. Mostly used in the treatment of skin and digestive disorders, very few studies have focused on the biological activities of this species, with the sole exception of one clinical trial to determine the effect of its consumption on the antioxidant defenses and immune system of HIV patients.

Descripción botánica

Hierba rastejante perenne, caracterizada por presentar raíz gruesa pivotante; tallos pubescentes y ramificados; hojas enteras, opuestas, anchamente ovadas y cortamente pecioladas, de 1-5 cm de largo por 0,5-3,5 cm de ancho; flores hermafroditas dispuestas en capítulos terminales a manera de espigas, de alrededor de 2 cm de largo y hasta 8 mm de diámetro, que hacen su aparición entre el verano y el otoño. El fruto es un utrículo membranáceo, emarginado, que aparece en el verano (Cabrera, 1967; Marzocca, 1997).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Alternanthera* comprende unas 170 especies de las regiones cálidas y templadas del planeta con mayoría de América. La *yerba del pollo* es oriunda de Sudamérica (regiones cálidas y templadas de Bolivia, Paraguay, sur de Brasil, Uruguay

y Argentina), constituyendo una maleza en Europa, Asia y América tropical. En Argentina se distribuye ampliamente por las provincias del centro, noroeste y litoral. Crece preferentemente sobre suelos modificados, campos pedregosos, bordes de caminos y terrenos baldíos, siendo muy rara su aparición en cultivos (Alonso Paz et al., 1993; Marzocca, 1997).

Agrotecnología del cultivo

Por ser considerada una maleza, en general se realizan pocas labores de cultivo de esta especie. La recolección de ejemplares silvestres se realiza entre los meses de febrero a abril, cortando las plantas con azada chica o azadilla para permitir la resiembra. Es decir, la planta semilla y al recogerla se produce la resiembra. El secado se hace a la sombra, en secadero sobre bandejas. Ya seca, a los 10-14 días se troza con máquina a cizalla, se embolsa y se acopia en lugar seco. El rendimiento verde-seco es

el 28%. Antes de ser trozada, la planta requiere un control de limpieza (Schiuma, 1997).

Parte utilizada

Partes aéreas y la planta entera desecada.

Adulterantes

La adulteración se da por lo general por otras especies del género *Alternanthera*.

Historia

No existen demasiadas referencias acerca del empleo de esta especie por las etnias sudamericanas, salvo algunas escasas anotaciones de su uso por parte de nativos del noroeste argentino en casos de diarreas, trastornos de dentición y “empacho” en las criaturas, así como purgante en ancianos. En 1878 Lemos, citado por Marzocca (1997), hacía referencia a su empleo como antiescrufuloso; en tanto Hieronymus (1882) señalaba propiedades diuréticas y depurativas. Martínez Crovetto (1965) menciona el empleo de la infusión caliente por los indios Vilelas del Chaco para tratar la diarrea de los niños y la “frialdad del estómago”. El nombre popular se debería a la afinidad que tienen algunas aves gallináceas por esta especie, en tanto la denominación genérica *Alternanthera* (del latín *alternus*, alterno y *anthera*, antera) hace referencia a la alternancia de estambres y pseudoestaminodios de las flores. El término *pungens* deriva del latín y significa *punzante*, en relación a las espinas de los frutos cuando están secos. Por ello en el noroeste argentino se le denomina *quisca-yuyo*, donde *quisca* deriva del quechua *kishqa* = *espina*. (Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

La parte aérea, en forma de infusión o decocción, es empleada popularmente como diurética y emoliente, en tanto la planta entera en decocción se recomienda con fines digestivos (gastritis, disquinesia hepatovesicular, diarreas), enfermedades cutáneas y sífilis (Cabrera, 1967; Filipov, 1997; Marzocca, 1997; Soraru y Bandoni, 1987). En el noroeste de Argentina se recomiendan las tisanas durante la cura de empachos y diarreas en los niños (Pérez de Nucci, 1988; Campos Navarro y Scarpa, 2013).

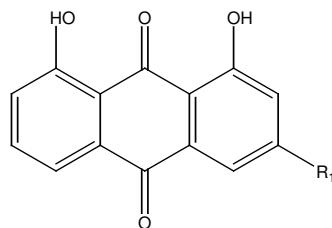
Respecto a otras regiones de América, vale la pena destacar que en Paraguay emplean la raíz para ser bebida como tereré en calidad de tónico y refrescante, mientras que en Uruguay emplean la parte aérea como digestivo, antidiarreico, diurético y contra los problemas de dentición en los niños (Alonso Paz *et al.*, 1993; Gupta, 1995). En Brasil la infusión de las hojas es diurética, digestiva, hepática, antisífilítica, y usada en el tratamiento de problemas de la vejiga y dermatosis (Mors *et al.*, 2000).

En México se emplea el cocimiento de la planta entera, o su jugo, en casos de infecciones del tracto digestivo, como diurético, diaforético y para eliminar cálculos (Martínez M., 1996). En Guatemala recomiendan la infusión o decocción de toda la planta por vía externa en casos de dermatitis, eczemas y urticarias (Saravia, 1995). En la India emplean el jugo fresco de las hojas de una especie emparentada (*A. aspera*) como tónico y antidiarreico (Siddiqui y Husain, 1991). En este último caso administran 5-10 ml cada 3 horas hasta que el proceso se detenga.

Constitución química

Aceite esencial: Compuesto principalmente por acetato de bornilo, acetato de elemenol, alcanfor, a-cimeno, a-pineno, a-terpineol, azuleno, canfeno, curcumeno, eudesmol, limoneno, linalol, mirceno, p-cimeno, terpinoleno, tuyona, 1,8-cineol, etc. (Gupta y Saxena, 1987).

Otros: triterpenos de tipo esteroideo (a y b-espinasterol), b-sitosterol y estigmasterol (frutos), crisofanol y reína (antraquinonas) obtenidos del extracto alcohólico de los frutos, leucoantocianidinas, alcaloides (trazas), saponina (ácido oleánico como aglicón y ramnosa o glucosa como azúcar, preferentemente en las partes aéreas), cloruro de colina, betalaínas y betaxantinas (a confirmar) (De Ruiz *et al.*, 1993; Dogra *et al.*, 1977; Ruiz *et al.*, 1991; Ruiz *et al.*, 1993; Ruiz, 1996).



R1 = COOH (reína)
R 1 = CH₃ (crisofanol)

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La principal actividad biológica investigada con esta especie hace referencia a su actividad sobre intestino, la cual varía dependiendo la parte utilizada de la planta. A continuación se resumen los ensayos realizados.

Motilidad Intestinal: El extracto acuoso de la planta entera demostró, sobre intestino aislado de cobayos y conejos, una respuesta contráctil dosis-dependiente, incrementando el tono muscular y la

motilidad espontánea. La respuesta observada en duodeno de conejos fue similar a la producida por acetilcolina en dosis de 2 µg/ml, siendo la misma bloqueada reversiblemente por *atropina*. Ello hablaría de un mecanismo de acción en donde existiría un componente del tipo acetilcolina o colina (ya verificado) que actuaría sobre receptores muscarínicos (García *et al.*, 1995). La presencia de *crisofanol* y *reína* en extractos del fruto producen un efecto laxante en ratas, determinado por un incremento en el número de deposiciones, y en la motilidad intestinal (por medio de estimulación autonómica) y un incremento de la masa fecal por efecto emulsificante de las *saponinas* (Calderón, 1996; Ruiz, 1996). Por su parte, un estudio realizado en ratas con los extractos acuoso y metanólico de las partes aéreas, demostró inhibir la actividad diarreica inducida por *aceite de castor* y *sulfato de magnesio*. En cambio los extractos hexánico y clorofórmico se mostraron ineficaces. La actividad antidiarreica fue comparable a la demostrada por el extracto metanólico de *Commelina coelestis* (Zavala *et al.*, 1998). De igual modo, el extracto acuoso de las hojas, en dosis de 3.83 mg/ml, demostró en íleon aislado de ratas precontraído con acetilcolina, un efecto espasmolítico del 95%. Sobre íleon precontraído con cloruro de potasio, la eficacia fue del 69%. Una dosis de 228 g/ml del mismo extracto acuoso demostró reducir la actividad espontánea en un 40%, mientras que en dosis de 2.1 mg/ml generó una abolición completa de la actividad peristáltica. Los resultados observados sugieren que el extracto presenta una actividad anticolinérgica relacionada con el bloqueo de los canales cárlicos (Garín Aguilar *et al.*, 2002).

Otras actividades de interés: El *azuleno* integrante del aceite esencial, demostró propiedades antiinflamatorias en varios estudios farmacológicos (Duke, 1985). La administración del extracto acuoso a un grupo de ratas en una prueba bajo control con *furosemida* (10 mg/k), no demostró generar actividad diurética (García *et al.*, 1995). En un ensayo clínico en 30 pacientes asintomáticos infectados con el virus de VIH1 se observó que la suplementación in-

tradiaria con una infusión de *A. pungens* durante un período de 24 meses incrementó las defensas antioxidantes en plasma sanguíneo (AOPP y MDA). También se observó un incremento significativo de linfocitos T CD4 y CD8, junto con un bajo nivel de toxicidad a nivel renal (Djohan *et al.*, 2009).

Toxicología - Efectos adversos

La presencia de *tuyona* en el aceite esencial puede causar, a altas dosis o por uso prolongado en niños, cuadros convulsivos, insomnio, náuseas, vértigos y pesadillas (Duke, 1985). El empleo de las partes aéreas en niños muy pequeños es altamente peligroso debido a que su efecto diurético (aún no demostrado científicamente) podría ocasionar cuadros de deshidratación severos (Mutti, 1992; Soraru y Bandoni, 1987). Estudios de toxicidad aguda realizados en ratones para el extracto acuoso liofilizado (1,09 g/k) a lo largo de 15 días no demostraron muertes, alteraciones del peso corporal, cambios en el comportamiento o conducta, ni alteraciones macroscópicas en las vísceras, luego de realizadas las necropsias (Gorzalczany *et al.*, 1999).

Contraindicaciones

Lactantes y niños menores de seis años. No está probada su inocuidad en el embarazo.

Status legal

Los tallos, hojas, raíz e inflorescencias desecadas se encuentran registradas por la Farmacopea Nacional Argentina (6^a Ed). La planta figuró en la farmacopea Mexicana de 1896 (Martínez, 1996).

Formas Galénicas - Dosis Sugeridas

Infusión: Al 1%. Se administran 2 tazas diarias.

Decocción: Al 2%. Como digestivo, tomar 1 taza después de cada comida principal.

Tintura: Se prepara con 20 g en 70 ml de alcohol y 30 ml de agua. Se macera durante 7 días, agitando la preparación diariamente durante 5 minutos. Se administran 25-30 gotas, 2-3 veces al día en un poco de agua.

Referencias

- Alonso J. Plantas medicinales empleadas por los nativos del noroeste argentino. *Fitociencia*. 1998; 2: 35-37.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira J. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1993.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Parte III. Buenos Aires: INTA, 1967.
- Calderón C, García Assef C, Fuentes L, López de Ruiz R, et al. Constituyentes y actividad purgativa del fruto de *Alternanthera pungens* HBK. *Acta Farm Bonaerense* 1996; 15: 153-158.
- Campos Navarro R, Scarpa G. The cultural-bound disease "empacho" in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol*. 2013; 148(2):349-60
- De Ruiz R, Fusco M, Ruiz S. Constituents of *Alternanthera pungens*. *Fitoterapia*. 1993; 64: 65.
- Djohan Y, Camara C, Mondé A, Koffi G, et al. Interest of antioxidants in the care of the patients infected by the HIV: the experience of long term administration of *Alternanthera pungens* herb tea. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009; 67: 563-8.
- Dogra J, Jha O, Mishra A. Chemotaxonomy of Amaranthaceae. Study of triterpenes. *Pl Bioch J*. 1977; 4: 14-18.
- Duke J. Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton (FL): CRC Press, 1985.
- Filipov A. La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiana*. 1997; 10: 35-74.
- Garín Aguilar M, Barajas Olivares E, Segura Cobos D, Valencia del Toro G, Soto Hernández M. Spasmolytic activity of *Althernanthera repens* (L.) Kunze. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. 8-12 sept 2002. Abstract B-154.
- García S, Calderón C, Fuentes L. Preliminary evaluation of the gastrointestinal activity of *Alternanthera pungens*. *Fitoterapia*. 1995; 66: 324-327.
- Gorzalczany S, Rojo A, Rondina R, Debenedetti S, Acevedo C. Estudio de toxicidad aguda por vía oral de plantas medicinales argentinas. *Acta Farm Bonaerense*. 1999; 18: 221-224.
- Gupta R, Saxena V. Volatile constituents from the flowers of *Alternanthera pungens*. *Indian Perfum*. 1987; 31: 366-369.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Hieronymus J. (1882) *Plantae Diaphoricae Florae Argentinae*. *Bol. Acad. Cs. Córdoba* 4: 199-598.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. Distrito Federal (México): Botas, 1996.
- Martínez Crovetto R. Estudios etnobotánicos. II. Nombres de plantas y su utilidad según los indios Vilelas del Chaco. Bonplandia. 1965; 2: 123.
- Marzocca A. *Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina. Indígenas y Exóticas*. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. Medicinal Plants of Brazil. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Mutti O. Toxicología vegetal. En: Héctor Macchi (Ed.). Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría. Buenos Aires, 1992.
- Pérez de Nucci A. La Medicina tradicional del Noroeste Argentino. Buenos Aires: Ed. del Sol, 1988.
- Ruiz R, Fusco M, Rapisarda A, Sosa A, Ruiz S. Estudio fitoquímico de la *Yerba de Pollo*. *Acta Farmac Bonaerense* 1991; 10: 25-27.
- Ruiz R, Fusco M, Ruiz S. Choline (chloride): a new constituent from *Alternanthera pungens*. *Fitoterapia*. 1993; 64: 95.
- Ruiz R, Fusco M, Sosa A, Ruiz S. Aislamiento de antraquinonas y pigmentos flavonoides en frutos de *yerba de pollo* (*Alternanthera pungens* HBK). *Acta Farm Bonaerense* 1996; 15: 63-66.
- Saravia A. Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala. 1º Congreso Medic. Alternativas. La Paz, Bolivia, 1995.
- Schiuma G. Las plantas aromáticas y medicinales silvestres como productos primarios. *Anales de Saipa*. 1997; 15: 13-19.
- Siddiqui M, Husain W. Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 1991; 62: 325-329.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la Medicina popular Argentina. Buenos Aires: Albatros, 1987.
- Zavala M, Pérez S, Pérez C, Vargas R, Pérez R. Antidiarrhoeal activity of *Waltheria americana*, *A. repens* and *Commelina coelestis*. *J Ethnopharmacol*. 1998; 61: 41-47.

Yerba dulce

Nombre Científico: *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Familia: Asteraceae (Compositae).

Sinonimia: *Eupatorium rebaudianum* Bertoni.

Nombres populares:

Español: *yerba dulce, yerba dulce del Paraguay.*

Portugués: *estevia, azuca-caá.*

Inglés: *stevia.*

Otros: *kaá hê-ê, caá ehé, kaá-jeé, tuguy he'epohá* (Guaraní).



Resumen

Stevia rebaudiana (Compositae) es una hierba originaria de Sudamérica, principalmente del Paraguay, nordeste de Argentina (Misiones) y Brasil (principalmente Mato Grosso do Sul). Ampliamente utilizada como edulcorante gracias a la presencia del esteviosido y el rebaudiósido, dos compuestos cuya capacidad endulzante es considerada más de 200 veces mayor a la del azúcar, la yerba dulce también demostró buenas propiedades hipoglucemiantes, lo cual la hace altamente indicada en pacientes diabéticos.

Summary

Stevia rebaudiana (Compositae) is a South American medicinal herb native to Paraguay, although it can also be found in Northeastern Argentina and Brazil (Mato Grosso do Sul). Widely used as a natural sweetener due to the presence of two compounds, stevioside and rebaudioside, which have shown to possess as much as 200 times the sweetening power of sugar. Due to this fact, *S. rebaudiana* has also become of great interest in the treatment of diabetes.

Descripción botánica

Hierba subleñosa perenne, caracterizada por presentar una altura de 30-90 cm; tallo color pardo; hojas sésiles ovoidales con bordes aserrados, las terminales agrupadas en número de 3 ó 4, midiendo 3-5 cm de longitud y 1-1,5 cm de ancho; y flores pequeñas terminales, hermafroditas, de corola tubular y pétales blanquecinos. La floración ocurre en verano. La raíz es pivotante, siendo su tamaño equivalente a un cuarto del de la planta. El fruto es un aquenio con cinco vértices casi uniformes, delgados y plomosos, con cerca de 2,5 mm de longitud. Existen en la actualidad alrededor de doscientas especies, diseminadas a través de toda América (Alonso, 2004).

Distribución geográfica - Ecología

Hierba originaria de Sudamérica, principalmente Paraguay (costas de la sierra del Amambáí y norte, en los límites de la frontera con Brasil), noreste de Argentina (Misiones) y Brasil (principalmente Mato Grosso do Sul). En Paraguay destacan 14 es-

pecies tales como *S. amambayensis*, *S. entrerriensis* y otras, aunque la más empleada es *S. rebaudiana*, cultivada en diversas regiones del norte de la Argentina y litoral brasileño y paraguayo (cultivada en Asunción). También hay referencias de empleo y pequeños cultivos en otras latitudes como Uruguay, México, Canadá, Sudoeste de EE.UU., China, Taiwán, Gran Bretaña, Filipinas, Israel, Tailandia y Japón. Crece entre los 300-1200 m.s.n.m.

Agrotecnología del cultivo

Su cultivo requiere suelos arenosos-humíferos con un pH de 6,5-7,5 en ausencia de salinidad, siendo la mejor época entre primavera y verano. La temperatura óptima para la germinación de las semillas debe ser superior a 20º C. En Herbotecnia (2004) se presenta una muy buena descripción del cultivo de *S. rebaudiana*, la cual se transcribe a continuación:

Siembra y propagación: La temperatura apropiada para su cultivo es entre 15 y 30º C, sin riesgo de

heladas posteriores al momento de brotación. La temperatura mínima para la germinación es 20° C. La multiplicación puede realizarse en forma sexual o asexual. El poder germinativo de la semilla suele ser bajo (10 y 40% al ser cosechada), siendo su longevidad no mayor a los 8 meses. Para retirar semillas se deben elegir plantas vigorosas, seleccionadas por su producción y comportamiento agronómico. Es conveniente iniciar el cultivo en vivero y producir plantines, esto facilita principalmente el riego y desmalezado. Luego los plantines son llevados al terreno definitivo, generalmente en otoño. El método por estacas es útil para cultivos de escala comercial. De las plantas adultas se separan estacas de tallos que contengan al menos 2 ó 3 nudos, que se hacen enraizar en vivero durante el otoño e invierno, distanciadas unos 10-15 cm entre sí. Una vez enraizadas y durante la primavera temprana, se las llevará al terreno definitivo. La obtención de plantines por micropropagación es el más conveniente para la obtención de clones de alta producción.

Implantación: El terreno de cultivo deberá contar con lotes que no sean de excesiva fertilidad. Un elevado contenido de materia orgánica en el suelo determina, principalmente, que las plantas se vayan en vicio y problemas de enfermedades. El suelos tendrá buen drenaje y conviene hacer una adecuada rotación de cultivos. Frutilla y tomate, por ejemplo, no son antecesores adecuados pues son atacados por los mismos patógenos. La cama de siembra y plantación deberá ser realizada en forma esmerada, en el primer caso pues se trata de semillas de tamaño muy pequeño y en el segundo porque sus raíces exploran no más allá de los 15 cm de profundidad. La plantación definitiva podrá ser realizada ubicando los plantines entre 0,60 a 0,85 m entre líneas y 0,16 a 0,25 m entre plantas de la línea. De todos modos, se estimará una densidad de plantación de entre 55.000 y 85.000 plantas/ha, ya que las distancias del cultivo convendrá adecuarlas, en cierta medida, a la maquinaria disponible en cada establecimiento.

Cuidados culturales: Los principales cuidados consisten en el mantenimiento de un cultivo limpio por medio de métodos químicos, y mecánicos y manuales, principalmente. Los herbicidas más comúnmente utilizados son *trifluralina* en pre-plantación; *linurón* y algún graminicida posteriormente, dependiendo de las malezas presentes y del grado de infestación; ello se complementa con carpidas mecánicas entre líneas y manuales entre plantas. Durante el invierno, previo a la brotación y de ser necesario, podrá efectuarse un corte para uniformar la altura del cultivo y favorecer una brotación uniforme.

Cosecha: La primera cosecha se realiza hacia el final de la primavera y la segunda en otoño temprano. Bajo condiciones de clima adecuado pueden llegar a realizarse tres cortes al año. Luego del corte se seca y enfarda para su envío a la planta de extracción. El corte de primavera y otoño producirán rindes mas altos, pero en promedio se estima que se lograrán unos 2.500 a 3.500 kg/ha./año de hoja desecada. Los rindes son crecientes durante los primeros tres años de cultivo, recudiéndose a partir del cuarto, momento en el cual se estima conveniente cambiarlo de potrero. El rendimiento en *steviósido* de la materia seca obtenida es variable, dependiendo tanto de factores genéticos como ambientales, incluyendo en esto último tanto las condiciones de clima y suelo, las circunstancias meteorológicas durante la estación de crecimiento y el manejo del cultivo. Así se pueden encontrar en la bibliografía rendimientos de un 7% hasta un 20%.

Parte utilizada

Hojas y ramas.

Historia

Esta especie era conocida y empleada por los nativos desde épocas muy antiguas, lo cual fue documentado por los conquistadores a España, figurando en los textos del Archivo Nacional de Asunción. Su denominación vernácula *kaá-hé-é* significa en lengua guaraní *yerba dulce*, siendo empleada mayormente para edulcorar el mate cocido o tratar diabetes. En 1887 los indígenas y yerbateros de la zona del Monday (Paraguay) hacen referencia sobre la planta al Dr. Moisés Bertoni.

En 1900 el químico paraguayo Dr. Ovidio Rebaudi publica en la Revista de Química y Farmacia de Buenos Aires, el primer análisis químico del principio dulce extraído de este vegetal (Bertoni, 1905). En 1921 este principio dulce, denominado *esteviósido*, se registra como una sustancia 300 veces más dulce que el azúcar ante la Unión Química Internacional. Durante la 2^a Guerra Mundial, Inglaterra se interesa en el poder endulzante de esta especie, debido a las dificultades en la obtención de azúcar por el bloqueo alemán. Entre 1945 y 1965 se realizan estudios de actividad hipoglucemante en pacientes diabéticos, realizados en el Instituto Biológico Argentino y en la Universidad Nacional de Asunción. En 1969 el Profesor Derek Banton (Premio Nobel de Química) dirige un trabajo de investigación con *yerba dulce* en la Academia Real de Ciencias de Londres. En 1970, El Dr. Carlos Oviedo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires expone acerca de los efectos hipoglucemiantes de la *estevia*. Ese mismo año las autoridades sanitarias de Japón aprueban el empleo de la *yerba dulce* como edulcorante, y poco tiempo después hacen lo

misma las autoridades de Brasil (se popularizan los cultivos en la región de Maringá, estado de Paraná), Corea del Sur, Israel y China (Alonso, 2004).

Sin embargo, en 1993 la FDA norteamericana cuestiona la inocuidad de su empleo a pesar de los innumerables trabajos científicos presentados en diversos congresos. Llama la atención que este "ataque a la *estevia*" surge en los precisos momentos en que se cuestiona en el mundo la inocuidad del *aspartame* desarrollado por el país del norte. En 1996 los japoneses consumieron 200 toneladas de *esteviósido* puro, representando el 41% de su mercado edulcorante. En otras palabras, la *yerba dulce* reemplazó a 23 millones de kilos de azúcar en Japón. Ese mismo año la FDA la considera aditivo dietético aunque no aparece en el listado GRAS (categoría de hierbas seguras para consumo humano).(Alonso, 2004).

Usos etnomedicinales

El poder edulcorante de las hojas y ramas de la *yerba dulce* hace que se agreguen las mismas al mate en las poblaciones del litoral brasileño y paraguayo.

Popularmente se confeccionan saquitos de *yerba dulce* para la elaboración de té digestivos e hipoglucemiantes. Una vez frío el saquito suele colocarse sobre los párpados o arrugas como elastizante de la piel. En China la emplean también como estimulante del apetito y menos frecuentemente como cardiotónico. Por su parte los indígenas del Paraguay suelen atribuirle propiedades anticonceptivas a sus hojas (Alonso, 2004; Álvarez y Bazotte, 1981).

Otros usos

La estabilidad del *esteviósido* en medio ácido y a altas temperaturas, sumado a la propiedad de no fermentar, facilita su empleo en bebidas gaseosas y jarabes. La llamada "placa bacteriana", agentes responsables de las caries dentales, prácticamen-

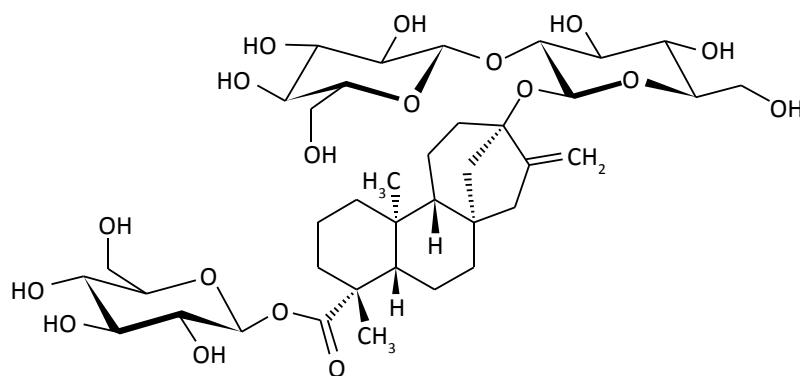
te no se desarrollan en un medio de cultivo al cual se adiciona *esteviósido*, lo que hace recomendable su empleo en caramelos y gomas de mascar como sustituto del azúcar. Culinariamente la *estevia* es picada y agregada sobre la verdura en cocción, carnes, cereales y ensaladas. Las ramas de *estevia* se emplean en el proceso de añejamiento de algunas bebidas blancas (aguardiente) en el Paraguay.

Constitución química

El 42% de las hojas desecadas de la *yerba dulce* está compuesta por sustancias hidrosolubles. Los primeros estudios para identificar los compuestos edulcorantes fueron realizados por Rasenack en 1908 y por Dietrich en 1909 (este último a partir de las observaciones de Bertoni).

Diterpenos glucosídicos: Derivados del *filocladieno* (McGarvez *et al.*, 2003; Chaturvedula y Prakash, 2011a; 2011b; 2011c; Chaturvedula *et al.*, 2011a; 2011b; 2012c; Wölwer-Rieck *et al.*, 2012; Prakash *et al.*, 2013).

Esteviósido (5 % - 13 % del peso en seco): Es el principal componente de la *yerba dulce*, siendo soluble en agua, metanol y etanol. Se trata de un glucósido diterpélico de masa molecular 804,80. Es una molécula muy compleja que contiene 38 carbonos, 60 hidrógenos y 18 oxígenos. Es levógiro (31,8 en forma anhidra), su punto de fusión es de 238 °C, su nombre completo es 13-O-beta-soforosil-19-O-beta-glucosil-steviol. Su poder edulcorante es considerado entre 200 y 350 veces mayor que el azúcar. Los ejemplares provenientes de China contienen un menor porcentaje (entre 5-6%), aunque parece ser que actualmente en Japón se han logrado porcentajes bastante mayores (Bennet, 1967; Geuna, 2003; Mosssetig, 1955). Cabe señalar que el *esteviósido* que normalmente se comercializa es en realidad una mezcla 7:3 de *esteviósido A* y *rebaudiósido A*.



Esteviósido

Rebaudósidos A, B, C, D, E y F: El rebaudósido A (2-4%) es el más importante, siendo aproximadamente 450 veces más dulce que el azúcar. Se halla junto al esteviósido en las hojas, aunque en menor proporción (2 % - 3 %). Se ha demostrado que es posible transformar el esteviósido en rebaudiósido A. Si bien la estructura química es muy parecida, se diferencia en el número de moles de glucosa unidos al aglicón, denominado steviol. Este aglicón es químicamente similar al ácido 13-hidroxi-kaurenoico (Khoda, 1976; Starat *et al.*, 2002).

Dulcosídos A (0,4-0,7%) y B (1-2%): Los dulcosídos son estables hasta aproximadamente 200 EC, en un intervalo de pH de 3-9, siendo su solubilidad en agua muy alta (25%) (Kobashashi, 1977).

Esteviolbiósidos: Estructuralmente son idénticos al ácido 13 - hidroxi-kaurenoico. Son compuestos insípidos aunque interesantes desde el punto de vista de la fisiología vegetal, comprobándose que poseen una actividad biológica del tipo de las giberelinas (hormona vegetal). El esteviol-biósido se forma a partir del esteviósido en medio alcalino tras la eliminación de una molécula de glucosa. Comparativamente posee un menor poder edulcorante (Alonso, 2004; Bennet, 1967).

Aceite esencial: Compuesto por a-bergamoteno, alcohol bencílico, bisabolenol, borneol, beta-burbone-no, alfa y gamma-cadineno, calacoreno, carvacrol, clameneno, centaureidina, cosmoína y demás terpenos (Kolb *et al.*, 2003).

Otros: En las hojas de la estevia se constató la presencia de labdane diterpenos (*jhanol, austroinulina, 6-O-acetil-austroinulina*); fibra, resina, provitamina A, vitamina C, esteroles (*estigmasterol 45,8%, b-sitosterol 39,4% y campesterol 13,1%*), fósforo, calcio, potasio, magnesio, zinc y los flavonoides rutina, apigenol y quercetósido (D'Agostino *et al.*, 1984; Davanço *et al.*, 2002; Hashimoto, 1978). Recientemente se constató la presencia de los flavonoides *quercetina-3-O-arabinósido, quercitrina, apigenina, apigenina-4-O-glucósido, luteolina, y kaemferol-3-O-ramnósido* (Shukla *et al.*, 2009); y de los aminoácidos alanina, asparagina, leucina y prolina (Periche *et al.*, 2013).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Ampliamente utilizado como edulcorante, la *yerba dulce* también demostró buenas propiedades hipoglucemiantes, lo cual la hace altamente indicada en pacientes diabéticos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta:

Actividad edulcorante e hipoglucemiante: La mayor parte de los estudios realizados en *S. rebaudiana* se concentran en su poder edulcorante e hipoglucemiante. El poder edulcorante relativo de una sustancia se establece según el grado de dulcificación, determinando cuántos gramos de azúcar hay que disolver en un determinado volumen de agua para obtener el mismo sabor dulce que con un gramo de la sustancia de ensayo en igual cantidad de mililitros de agua. De esta manera se determinó que el esteviósido tiene un poder edulcorante 200 veces mayor que la sacarosa (Alonso, 2004; Geuns, 2000). Las hojas de *S. rebaudiana* pueden considerarse un importante sustituto hipocalórico del azúcar (10 hojas = 1 caloría) aunque no habría que descartar su contribución como sustancia natural hipoglucemiente (Brächt *et al.*, 1985). En este sentido, se realizaron varios estudios sobre esta última actividad en ratas con diabetes inducida por alloxano, estreptozotocina y estreptozotocina-nicotinamida (Álvarez *et al.*, 1981; Kujur *et al.*, 2010; Misra *et al.*, 2011; Oviedo y Franciani, 1971; Ozbayer *et al.*, 2011; Saravanan *et al.*, 2012) y en conejos con diabetes inducida por estreptozotocina. En este último caso el suministro de un extracto acuoso (100 g de hoja en 1 ½ litro de agua) demostró un descenso significativo de la glucemia respecto a las cifras basales (Ueda *et al.*, 1983).

En otro estudio *in vivo* en ratas se observó que a lo largo de cuatro semanas de alimentación hiperhidrocarbonada, la adición de un 0,5% de esteviósido provocó un descenso de la glucemia y de los niveles de glucógeno hepático. El efecto parece ser más marcado cuando se emplean ramas y hojas en lugar de hojas solamente (Suzuki *et al.*, 1977).

En otro ensayo, la administración de esteviósido en ratas produjo un incremento de la síntesis de glucógeno en hígado bajo condiciones gluconeogenéticas (Hubler *et al.*, 1994). En la administración de esteviósido por perfusión continua en hígado aislado de ratas durante 2 horas, no se halló ningún producto de transformación, incluido el steviol (Ishii y Brächt, 1995).

Un nuevo estudio efectuado en ratas diabéticas (con y sin resistencia a la *insulina*) determinó que el esteviósido incrementa (en ambos casos) el transporte y entrada de la glucosa en músculo esquelético (Lailerd *et al.*, 2004). Otro estudio demostró que el esteviósido (0,5 mg/k) produce efectos hipoglucemiantes al estimular la producción de *insulina*, a la vez que disminuye la resistencia a la *insulina* en ratas diabéticas (bajo inducción de estreptozotocina), lo cual estaría vinculado a una inhibición en hígado del gen de expresión de la enzima fosfoenol piruvato carboxiquinasa (Chen *et al.*, 2005). En otro ensayo relacionado se observó que una dosis única de esteviósido disminuye la concentración sanguínea de glucosa en

forma dosis-dependiente, luego de un período de 90 minutos, en ratas que habían recibido una dieta compuesta por un 60% de *fructosa* durante cuatro semanas (Chang *et al.* 2005). El *esteviósido* también demostró incrementar la sensibilidad a la insulina en células 3T3-L1 (Mohd-Radzman *et al.*, 2013). Al parecer, los extractos de estevia disminuyen la resistencia a la insulina interactuando con ácidos grasos libres, adipocitokinas (TNF- α y PPAR γ) y serina-kinasas del tipo de JNK e IKK β (Mohd Radzman *et al.*, 2013b). Desde el punto de vista clínico, estudios efectuados en pacientes diabéticos tipo II, demostraron que el *esteviósido* (1 gr/día) disminuye los niveles de *glucagón* y la glucemia postprandial en un 18%, a la vez que incrementa el índice insulinogénico en un 40% (Gregersen *et al.*, 2004). Entre los diferentes mecanismos de acción, se ha propuesto que el *esteviósido* sería capaz de contrarrestar los efectos de *gliburide* (efecto observado *in vitro*) en diabetes mellitus tipo 2 (Chen *et al.*, 2006). El *esteviol*, por su parte, es secretado por el epitelio de los túbulos renales causando diuresis, natriuresis, kaliuresis y una disminución en la reabsorción tubular de la *glucosa* en el riñón (Melis *et al.*, 2009). Chatsudhipong y Muanprasat (2009) explican que el efecto sobre los niveles de *glucosa* en plasma sólo se observaría cuando estos son altos, y que el *esteviol* actuaría como un modulador gracias a su capacidad de interactuar con transportadores de drogas.

El *rebaudiósido A* demostró experimentalmente interferir con el metabolismo de la glucosa en adipocitos periepididimales de ratas, generando resistencia a la *insulina* (Costa *et al.*, 2003). Estudios posteriores dieron cuenta del efecto antihiperglucémico, insulino-trópico y glucagonostático de extractos elaborados con *rebaudiósido A* en ratas con diabetes tipo II. Dicho efecto sería de tipo calcio-dependiente (Abudula *et al.*, 2004; Jeppesen *et al.*, 2002; 2003). Sin embargo, en un estudio posterior no se pudieron constatar los efectos hipoglucémico y antihipertensivo de dicha sustancia (0.025 g/kg BW/día) en ratas diabéticas durante un período de ocho semanas (Dyrskog *et al.*, 2005). Por el contrario, un reciente estudio efectuado en modelos de ratas diabéticas bajo inducción de *estreptozotocina*, se constató que el *rebaudiósido A* promueve la actividad de enzimas gluconeogénicas (*glucosa-6-fosfatasa* y *fructosa-1,6-bisfosfatasa*) de manera significativa ($P<0.05$), en tanto que la actividad en hígado de las enzimas *hexokinasa* y *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa* fue significativamente reducida ($P<0.05$). El suministro oral de *rebaudiósido A* a ratas diabéticas, permitió descender de modo significativo la glucemia ($P<0.05$) revirtiendo a la vez, la metabolización enzimática de carbohidratos en hígado. No fueron observados cambios histológicos en

páncreas, confirmando el rol protector del *rebaudiósido* en ratas diabéticas (Saravanan *et al.*, 2012). Desde el punto de vista clínico, cabe destacar que estudios en humanos demostraron que las curvas de tolerancia a la sobrecarga de *glucosa* postprandial resultaron mejores en aquellos pacientes diabéticos obesos que habían sido tratados previamente con 130-140 mg de extracto de *yerba dulce*, respecto a los que habían recibido 280-300 mg del hipoglucemiante de síntesis *glibenclamida*. El porcentaje de descenso de la glucemia fue en promedio del 35% respecto a los niveles basales al cabo de 6-8 horas (Ibarrola, 1996). El efecto hipoglucemiantre como el incremento en la tolerancia a la *glucosa* también se evidenció en personas euglucémicas, durante y después de la toma de un extracto acuoso elaborado con 5 g de hojas de *yerba dulce* (Curi *et al.*, 1986). Es interesante destacar que no se observó una inclinación hacia la compensación durante las comidas en individuos que consumieron *estevia* y/o *aspartame*, reportándose además un nivel de saciedad similar al observado en sujetos que habían consumido *sacarosa* (Anton *et al.*, 2010).

Actividad antihipertensiva: La administración a ratas del extracto acuoso de *yerba dulce* durante períodos prolongados (entre 40 y 60 días), demostró efectos diuréticos natriuréticos e hipotensores debido a vasodilatación arterial. Únicamente el grupo de ratas tratado durante 60 días presentó un incremento del flujo plasmático renal (Melis, 1995). El suministro de *esteviósido* (50-100-200 mg/k/i.p.) produjo efectos hipotensores arteriales, tanto en ratas normales como en ratas hipertensas, aunque el efecto fue más marcado en estas últimas (Hsu *et al.*, 2002).

Por otra parte, la administración de *esteviósido* por vía nasogástrica (200 mg/k) produjo hipotensión arterial en perros a los 60 minutos de su administración, retornando los valores a las cifras basales a los 180 minutos. En cambio, la administración de *esteviósido* por vía endovenosa produjo un mayor y más rápido efecto hipotensor arterial, alcanzado a los 5-10 minutos de la administración. Los resultados también se comprobaron en perros con hipertensión arterial de origen renal. La falta de respuesta hipotensora tras inyección en arteria vertebral indicaría que el mecanismo hipotensor no depende del SNC. Para constatar el mecanismo de acción, se administró *esteviósido* en cultivos de músculo liso de ratas, demostrando el mismo inhibir el efecto contráctil de *vasopresina* y *fenilefrina* (Liu *et al.*, 2003). De ahí que se deduce que la actividad hipotensora arterial del *esteviósido* está en relación a una acción inhibitoria sobre el ingreso de *calcio* al interior de la célula (Lee *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2003).

De modo similar, el *isosteviol* (derivado del *esteviósido*) demostró en tiras de aorta de ratas efectos vasodilatadores al disminuir las concentraciones de calcio intracelular por apertura selectiva de los canales de potasio (Wong *et al.*, 2004).

Desde el punto de vista clínico, se realizó un ensayo doble ciego, controlado por placebo, a lo largo de dos años de tratamiento, sobre pacientes con hipertensión arterial moderada. El suministro diario de 500 mg de *esteviósido*, tres veces al día, produjo efectos hipotensores significativos, actuando tanto sobre la presión sistólica como la diastólica (Hsieh *et al.*, 2003). Sin embargo, en un estudio posterior se evaluó el efecto de diferentes tratamientos con *esteviósido* en individuos voluntarios y se observó que la administración de hasta 15 mg/kg/día durante un período de hasta 11 semanas, no produce efectos hipotensores en los pacientes (Ferri *et al.*, 2006).

De modo similar, se evaluó el efecto de los glicósidos de *esteviol* en un ensayo de doble ciego, controlado con placebo y randomizado en tres grupos de individuos (grupo 1: pacientes con diabetes tipo 1; grupo 2: pacientes con diabetes tipo 2; grupo 3: individuos sanos y con tensión arterial normal). No se detectaron variaciones significativas en los valores de presión sistólica, diastólica, glucosa y *hemoglobina* glicosilada, a excepción de los individuos del grupo 1 que recibieron un placebo, y donde se observaron variaciones en todos los parámetros mencionados (Barriocanal *et al.*, 2008). Con respecto al *rebaudiósido A*, un ensayo en humanos demostró que el consumo de hasta 1000mg/día no produce variaciones clínicas significativas en la presión arterial en voluntarios sanos (Maki *et al.*, 2008).

Actividad antimicrobiana: Tanto el *esteviósido* como el *rebaudiósido A* demostraron un efecto protector frente a gérmenes constituyentes de la placa bacteriana (Das *et al.*, 1992). Estos diterpenos glucosídicos ya habían demostrado ser efectivos *in vitro* frente a *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* (Takaki *et al.*, 1985). También se constató un efecto bactericida en extractos acuosos fermentados contra una amplia gama de bacterias infectantes de alimentos, incluyendo a *Escherichia coli*, causal de enteritis hemorrágicas entre otras afecciones. Dicho extracto no demostró actividad bactericida sobre *Bifidobacterias ni Lactobacilos* (Tomita *et al.*, 1997). Por su parte los *estilibiósidos* demostraron actividad repelente frente al áfido *Schizaphis graminum* que suele invadir los cultivos de avena y sorgo (Takahashi *et al.*, 1997). A nivel viral, se demostró que el extracto acuoso de las hojas inhibe la replicación *in vitro* de cuatro serotipos de rotavirus humano

(Takahashi *et al.*, 2001). Finalmente, se logró obtener un derivado hemisintético del *esteviósido* (por hidrólisis ácida) conocido como *isosteviol*. Dicho compuesto demostró inhibir *in vitro* el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Comparado con drogas antituberculosas, el *isosteviol* resultó ser superior en cuanto a actividad inhibitoria que la droga *pirizanamida*, pero inferior al demostrado por *isoniazida* (Kataev *et al.*, 2011).

Oncología experimental - Inmunología: Un estudio *in vitro* demostró que a altas concentraciones, tanto el *esteviósido* (2-5 mM) como el *esteviol* (0.2-0.8 mM) reducen la viabilidad de células de carcinoma humano T84, Caco-2, y HT29. También se observó que el *esteviol* estimula la secreción de Cl(-) y atenúa la producción de IL-8 estimulada por TNF-alfa en el colon. Mientras que el efecto inmunomodulador del *esteviol* parecería involucrar señales para NF-kappaB, a concentraciones no-tóxicas el *esteviósido* sólo afectaría la secreción de Cl(-) (Boonkaewwan *et al.*, 2008). Sehar *et al.* (2008) indican que el *esteviósido* sería un agente inmunomodulador que actúa por estimulación humoral y celular de la fagocitosis. Por otra parte, el pre-tratamiento con *isoesteviol* (derivado hemisintético) incrementa la muerte celular e infiltración por neutrófilos, mejora la actividad neuro-locomotora, incrementa la actividad SOD, induce Bcl-2, suprime la lipoperoxidación y la expresión de NF-kappaB, y por lo tanto retarda la necrosis y apoptosis en células neuronales y el proceso de inflamación. Los efectos descriptos fueron dosis-dependientes a 20 mg/kg, y similares a los observados para la *nimodipina* (Xu *et al.*, 2008).

Otras acciones de interés: Los estudios sobre fertilidad en ratas son controvertidos, habiéndose hallado en primera instancia un descenso de la misma por consumo de extractos líquidos al 5% (Mazzei Planas y Kue, 1968), y por el contrario, ningún tipo de cambio o descenso en ensayos posteriores (Aritajat *et al.*, 2000; Yodyingyuad *et al.*, 1991). Por otro lado, se observó que el extracto acuoso administrado en distintas concentraciones (0, 0.2, 1, y 10%) durante un período de 60 días (1 ml/día) en ratas no produjo alteraciones reproductivas en los animales (Saenphet *et al.*, 2006). Por su parte, tanto el *esteviósido* como los *rebaudiósidos A* y *C* y el *dulcósido A*, demostraron una inhibición significativa del efecto inflamatorio y procarcinogénico (en piel) del *acetato de 12-O-tradecanoilforbol* y del *7,12-dimetilbenzantraceno* en ratones (Yasukawa *et al.*, 2002). En el campo de la actividad antiinflamatoria, un estudio *in vitro* demostró que el *esteviósido* atenúa la síntesis de mediadores de la inflamación inducida en células THP-1

mediante interferencia en la vía IKK- β y NF-kappa. β (Boonkaewwan *et al.*, 2006). Ello mismo fue corroborado años más tarde, demostrándose además que en el efecto supresor sobre los mediadores de inflamación se hallan involucradas vías de señalización MAPK derivados de lipopolisacáridos estimulados en células RAW264.7 (Fengyang *et al.*, 2012).

También es importante destacar que tanto los extractos como la fracción compuesta por los flavonoides *queracetina-3-O-arabinósido*, *quercitrina*, *apigenina*, *apigenina-4-O-glucósido*, *luteolina*, y *kaemferol-3-O-ramnósido* mostraron actividad antioxidante *in vitro* (Ghanta *et al.*, 2007; Shukla *et al.*, 2009; Stoyanova *et al.*, 2011). La actividad antioxidante de la infusión de las hojas se obtiene con decociones a no muy altas temperaturas, lo que equivale a períodos cortos de cocción (Periche *et al.*, 2013). También se observó que el *isoesteviol* inhibe la proliferación celular inducida con *angiotensina II* así como la secreción de *endotelina 1* vía una atenuación en la producción de radicales libres del oxígeno (Wong *et al.*, 2006). Por vía externa los extractos acuosos de *yerba dulce* demostraron resultados beneficiosos en casos de *seborrea*, *dermatitis*, *eczemas* e incluso algunos casos de *psoriasis*. Se ha comprobado que el crecimiento de cepas de *Lactobacillus reuteri* es inhibido en presencia de esteviósido y rebaudósido A (Denina *et al.*, 2013).

Farmacocinética

Tanto los estudios efectuados en ratas como en humanos coinciden en señalar que el *esteviósido*, el *rebaudósido A* o la mezcla de ambos, es eliminada totalmente del organismo a las 24 horas de una toma oral. Dichos glucósidos diterpénicos son hidrolizados a *esteviol* en intestino delgado por acción de la microflora (Koyama *et al.*, 2003).

Toxicología - Efectos adversos

La información de uso tradicional así como los estudios realizados en cuanto a toxicidad, mutagenicidad y carcinogénesis indican que el uso de *S. rebaudiana* como edulcorante no presentaría efectos adversos:

Sobre uso tradicional: En Japón se consumen alrededor de 1000 toneladas anuales de extracto de *estevia*, sin que hasta el momento se hayan denunciado efectos tóxicos por el *Japanese Food and Drug Safety Center*. Este hecho ha cobrado vital relevancia a la luz de los comentarios surgidos por el uso de otros edulcorantes de síntesis como el *aspartame*, que en principio no tendría el mismo margen de seguridad. Sí en cambio, puede decirse que el polen de *S. rebaudiana* es muy alergénico (Alonso, 2004). Un ensayo clínico realizado en pacientes hiperten-

sos moderados a lo largo de dos años de tratamiento, demostró la excelente tolerancia del *esteviósido* en dosis diarias de 1.500 mg (Hsueh *et al.*, 2003).

Toxicidad aguda - subaguda - crónica: El *esteviósido* y demás componentes glicosídicos diterpénicos administrados por separado, demostraron inocuidad en ratas a partir de tests de toxicidad aguda (2 g/k) y subaguda (7% de *esteviósido* durante 50 días) de acuerdo a los diferentes trabajos publicados (Farnsworth, 1973; Kinghorn y Soejarto, 1991). Tampoco observaron lesiones o alteraciones renales en ratas normo e hipertensas (Melis, 1992). El extracto de las hojas (con 50% de *esteviósido*) administrado i.p. a ratas exhibió una DL₅₀ de 3,4 g/k (Kinghorn y Soejarto, 1991). El suministro del extracto acuoso de hojas a ratas macho a lo largo de 8 semanas de tratamiento no produjo alteraciones en el peso y tamaño testicular. Tampoco afectó el epidídimo ni alteró el número, motilidad y morfología de los espermatozoides. Su administración a ratas preñadas tampoco produjo fetopatías (Aritajat *et al.*, 2000). Con respecto al *rebaudiósido A*, cabe destacar que tampoco se observaron signos de toxicidad en ratas tratadas con altas concentraciones de dicho compuesto durante un periodo de 90 días (Nikiforov *et al.*, 2008).

Estudios mutagenéticos/carcinogenéticos: El ensayo del *esteviósido* y del *esteviol* sobre *Salmonella typhimurium TA-98* y *TA-100* demostró ausencia de mutagenicidad, salvo en dosis muy altas (Sekihashi, 2002). De igual modo no se evidenciaron alteraciones cromosómicas en cultivos linfocitarios (Suttajit *et al.*, 1993; Klongpanichpak *et al.*, 1997). Un estudio dio cuenta de efectos mutagénicos del *esteviol* y sus productos oxidativos (*15-oxo-esteviol*) en cultivos de *S. typhimurium TM-677* (Klongpanichpak *et al.*, 1997; Terai *et al.*, 2002). Sin embargo, dicha actividad mutagénica no se reprodujo en otras cepas de la misma bacteria portadoras de sistemas de reparación de ADN normales.

En los últimos años se llevaron a cabo numerosos estudios genéticos en particular sobre el *esteviósido* y el *esteviol*. Brusick (2008) explica que la mayoría de los estudios no muestran evidencias de genotoxicidad. Tanto el *esteviósido* como su aglicón (*esteviol*) no poseen la capacidad de reaccionar en forma directa con el ADN ni tampoco mostraron daño genotóxico en ensayos de relevancia para el consumo humano. Por otro lado, en un estudio *in vivo* donde se observó una capacidad del *esteviósido* de “cortar” cadenas simples de ADN en ratones, la misma no sería debido a interacciones directas con el material genético. Tampoco se observaron efectos clastrogénicos *in vivo* y a dosis elevadas.

Status legal

La *yerba dulce* se encuentra aprobada como aditivo por el Código Alimentario Nacional de Argentina, Brasil y Paraguay. Recientemente ha sido incorporada en la Farmacopea Brasilera IV Ed. Luego de algunas discusiones (en 1991 la FDA no la consideró aditivo seguro), el 18 de septiembre de 1995 Estados Unidos la aprobó como aditivo alimentario y endulzante no calórico (Fitch y Keim, 2012). Japón desde hace varios años lo emplea en la industria de alimentos de bajas calorías con singular éxito. La Comisión Europea de Alimentos también aprobó el uso de estevia. Se han constatado 87 patentes de *yerba dulce*, 85 de las cuales pertenecen a Japón y 2 a los Estados Unidos.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Se pueden emplear las hojas secas (obtenidas de las frescas) para la elaboración de té o para elaborar

extractos líquidos. Las hojas secas pueden triturarse dando así un polvo fino que resulta entre 10-15 veces más dulce que el azúcar. En forma de extracto líquido suele presentarse como jarabe concentrado (también derivado de hojas secas) frecuentemente en una base alcohólica o acuosa. El poder edulcorante bajo esta forma tiene la siguiente equivalencia: 1 cucharada y media de *stevia* se corresponde a 1 taza de azúcar. El extracto en polvo presenta un 40-95% de glucósidos dulces y se obtiene concentrando los glucósidos dulces (a partir de las hojas mediante la eliminación de la materia vegetal no deseada), obteniéndose un polvo de color blanco, que es 200 a 300 veces más dulce que la sacarosa. La calidad del polvo está relacionado a la pureza de los glucósidos y de la relación entre *rebaudósido A* y *esteviósido* (cuanto mayor sea el cociente, mejor es el producto).

Referencias

- Abudula R, Jeppesen P, Rolfsen S, Xiao J, Hermansen K. Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. *Metabolism*. 2004; 53: 1378-1381.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Álvarez M, Bazotte R. *Efeito hipoglucemizante da Stevia rebaudiana*. 1º Seminario Brasileiro sobre *Stevia rebaudiana*, San Pablo, 1981.
- Anton S, Martin C, Han H, Coulon S, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*. 2010; 55: 37-43.
- Aritajat S, Kaweewat K, Manosroi J, Manosroi A. Dominant lethal test in rats treated with some plant extracts. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000; 31 Suppl 1:171-173.
- Barriocanal L, Palacios M, Benítez G, Benítez S, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008; 51: 37-41.
- Bertoni M. Le Kaa-he-e. Sa nature et ses propiedades. *Anales Científicos Paraguayos*, serie I 1905; 1-14.
- Bennett R. Biosynthesis of Steviol from (-) Kaurene. *Phytochemistry*. 1967; 6: 1107-1110.
- Boonkaewwan C, Ao M, Toskulkao C, Rao M. Specific immunomodulatory and secretory activities of stevioside and steviol in intestinal cells. *J Agric Food Chem*. 2008; 56: 3777-84.
- Boonkaewwan C, Toskulkao C, Vongsakul M. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Stevioside and Its Metabolite Steviol on THP-1 Cells. *J Agric Food Chem*. 2006; 54: 785-9.
- Brusick D. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46 Suppl 7: S83-91.
- Chang J, Wu M, Liu I, Cheng J. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res*. 2005; 37: 610-6.
- Chatsudhipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther*. 2009; 121: 41-54.
- Chaturvedula V, Prakash I. Additional minor diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Nat Prod Commun*. 2011a; 6: 1059-62.
- Chaturvedula V, Prakash I. Structures of the novel diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Carbohydr Res*. 2011b; 346: 1057-60.
- Chaturvedula V, Prakash I. A new diterpene glycoside from *Stevia rebaudiana*. *Molecules* 2011c; 16: 2937-43.
- Chaturvedula V, Rhea J, Milanowski D, Mocek U, Prakash I. Two minor diterpene glycosides from the leaves of *Stevia rebaudiana*. *Nat Prod Commun*. 2011a; 6: 175-8.

- Chaturvedula V, Upreti M, Prakash I. Structures of the novel α -glucosyl linked diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Carbohydr Res.* 2011b; 346: 2034-8.
- Chaturvedula V, Upreti M, Prakash I. Diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Molecules.* 2011c; 16: 3552-62.
- Chen T, Chen S, Chan P, Chu Y, et al. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med.* 2005; 71: 108-13.
- Chen J, Jeppesen P, Nordentoft I, Hermansen K. Stevioside counteracts the glyburide-induced desensitization of the pancreatic beta-cell function in mice: studies in vitro. *Metabolism.* 2006; 55: 1674-80.
- Costa C da, Costa S da, Takada J, Peres S, Lima F. Rebaudiosideo A, um glicosídeo diterpeno da *Stevia rebaudiana*, causa resistência à insulina em adipocitos isolados de rato. XVIII Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. FeSBE, Brasil, 2003. Abstract 12.111.
- Curi R, Alvarez M, Bazotte R, Bottion L, et al. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult human. *Brazilian J Med Biol Res.* 1986; 19: 771-774.
- D'Agostino M, De Simone F, Pizza C, Aquino R. Sterols in *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Boll Soc Ital Sper.* 1984; 60: 2237-2240.
- Das S, Das A, Murphy R. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Caries Research.* 1992; 26: 363-366.
- Davanço Pelegrini D, Palazzo de Mello J, Silveira Zuanazzi J, Henriques A. Análise físico-química e cromatográfica de *Stevia rebaudiana* Bertoni (Asteraceae). X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2002. Abstract P-82.
- Deniña I, Semjonovs P, Fomina A, Treimane R, Linde R. The influence of stevia glycosides on the growth of *Lactobacillus reuteri* strains. *Lett Appl Microbiol.* 2013 Oct 31. doi: 10.1111.
- Dyrskog S, Jeppesen P, Chen J, Christensen L, Hermansen K. The diterpene glycoside, rebaudioside A, does not improve glycemic control or affect blood pressure after eight weeks treatment in the Goto-Kakizaki rat. *Rev Diabet Stud.* 2005; 2: 84-91.
- Farnsworth N. Current status of sugar substitutes. *Cosmetics and Perfumery.* 1973; 88: 27-35.
- Fengyang L, Yunhe F, Bo L, Zhicheng L, et al. Stevioside Suppressed Inflammatory Cytokine Secretion by Downregulation of NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in LPS-Stimulated RAW264.7 Cells. *Inflammation* May 30 2012. [Epub ahead of print].
- Ferri L, Alves-Do-Prado W, Yamada S, Gazola S, et al. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytother Res.* 2006; 20: 732-6.
- Fitch C, Keim K. Position of the academy of nutrition and dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112(5):739-58.
- Ghanta S, Banerjee A, Poddar A, Chattopadhyay S. Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni, a natural sweetener. *J Agric Food Chem.* 2007; 55: 10962-7.
- Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* human microflora. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 6618-6622.
- Geuns J. Stevioside. *Phytochemistry.* 2003; 64: 913-921.
- Gregersen S, Jeppesen P, Holst J, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism.* 2004; 53: 73-76.
- Hashimoto Y. High-performance liquid chromatographic determination of *Stevia* components on a hydrophilic packed column. *J Chromatography.* 1978; 161: 403-405.
- Hsieh M, Chan P, Sue Y, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2003; 25: 2797-2808.
- Hubler M, Bracht A, Kelmer-Bracht A. Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 84: 111-118.
- Hsu Y, Liu J, Kao P, Lee C, et al. Antihypertensive effect of stevioside in different strains of hypertensive rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2002; 65: 1-6.
- Ishii Iwamoto E, Bracht A. Stevioside is not metabolized in the isolated perfused rat liver. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol.* 1995; 87: 165-175.
- Jeppesen P, Gregersen S, Alstrup K, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine.* 2002; 9: 9-14.
- Jeppesen P, Gregersen S, Rolfsen S, Jepsen M, et al. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *Metabolism.* 2003; 52: 372-378.
- Kaneda N. Chemical studies on Sweet Diterpene-Glycosides of *S. rebaudiana*: conversion of stevioside into rebaudioside-A. *Chem Pharm Bull.* 1977; 25: 2466-2467.

- Kataev V, Strobykina I, Andreeva O, Garifullin B, et al. Synthesis and antituberculosis activity of the derivatives of glycoside steviolbioside from the plant *Stevia rebaudiana* and diterpenoid isosteviol containing hydrazone, hydrazide and pyridinoyl moieties. *Bioorg Khim.* 2011; 37(4): 542-51.
- Khoda H. New Sweet diterpene glucosides from *Stevia Rebaudiana*. *Phytochemistry.* 1976; 15: 981-983.
- Kinghorn L, Soejarto J. *Stevia rebaudiana*: Sugar Alternative. *Medical Plant.* 1991; 32: 164-167.
- Klongpanichpak S, Tempcharoem P, Toskulao C. Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. *J Med Assoc Thai.* 1997; 80 (Suppl 1): S121-8.
- Kobashashi M. Dulcosides A and B, new diterpene glycosides from *Stevia Rebaudiana*. *Phytochemistry.* 1977; 16: 1405-1408.
- Kolb N, Sánchez F, Uliana R, Sandoval E. Estudio químico comparativo de dos especies del género Stevia. *Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas.* Posadas, Misiones (Argentina). 29-31 oct 2003. Abstract P-324-5.
- Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41: 359-374.
- Kujur R, Singh V, Ram M, Yadava H, et al. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Res.* 2010; 2: 258-63.
- Lailerd N, Saengsirisuwan V, Sloniger J, Tosulkao C, Henriksen E. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism.* 2004; 53: 101-107.
- Lee C, Wong K, Liu J, Chen Y, et al. Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta Med.* 2001; 67: 796-799.
- Linsley P. Automatic detention of Stevia leaves, extract of Stevia leaves and foods containing Stevia. FDA Import Alert Nº 45-06. Rev. 1995; 9-18.
- Liu J, Kao P, Chan P, Hsu Y, et al. Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside in anesthetized dogs. *Pharmacology.* 2003; 67: 14-20.
- Maki K, Curry L, Carakostas M, Tarka S, et al. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46 Suppl 7: S40-6.
- Mazzei Planas G, Kue J. Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana* B. *Science New* 1968; 29: 1007.
- McGarvey B, Attygalle A, Starratt A, Xiang B, et al. New non-glycosidic diterpenes from the leaves of *Stevia rebaudiana*. *J Nat Prod.* 2003; 66: 1395-1398.
- Melis M. Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 1992; 36: 213-217.
- Melis M, Rocha S, Augusto A. Steviol effect, a glycoside of *Stevia rebaudiana*, on glucose clearances in rats. *Braz J Biol.* 2009; 69: 371-4.
- Misra H, Soni M, Silawat N, Mehta D, et al. Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011; 3: 242-8.
- Mitsuhashi H. Studies on the cultivation of *S. rebaudiana*. Determination of Estevioside. *Yakugaku Zasshi.* 1975; 95: 127-130.
- Mohd Radzman N, Ismail W, Jaapar S, Adam Z, Adam A. Stevioside from *Stevia rebaudiana* Bertoni Increases Insulin Sensitivity in 3T3-L1 Adipocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013a;2013:938081.
- Mohd Radzman N, Ismail W, Adam Z, Jaapar S, Adam A. Potential Roles of *Stevia rebaudiana* Bertoni in Abrogating Insulin Resistance and Diabetes: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:718049.
- Mossetig E, Nes J. Estevioside II-The structure of the aglucon. *Chemistry.* 1955; 20: 884-899.
- Nikiforov A, Eapen A. A 90-day oral (dietary) toxicity study of rebaudioside A in Sprague-Dawley rats. *Int J Toxicol.* 2008; 27: 65-80.
- Oviedo C, Franciani G. Acción Hipoglucemiante de *Stevia rebaudiana*. *Exerp Med.* 1971; 209-293.
- Ozbayr C, Kurt H, Kalender S, Ozden H, et al. Effects of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Extract and N-Nitro-L-Arginine on Renal Function and Ultrastructure of Kidney Cells in Experimental Type 2 Diabetes. *J Med Food.* 2011; 14: 1215-22.
- Periche A, Koutsidis G, Escriche I. Composition of Antioxidants and Amino Acids in Stevia Leaf Infusions. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013 Dec 1. [Epub ahead of print].
- Prakash I, Chaturvedula V, Markosyan A. Isolation, characterization and sensory evaluation of a Hexa beta-D-glucopyranosyl diterpene from stevia rebaudiana. *Nat Prod Commun.* 2013; 8(11):1523-6.
- Saenphet K, Aritajat S, Saenphet S, Manosroi J, Manosroi A. Safety evaluation of aqueous extracts from *Aegle marmelos* and *Stevia rebaudiana* on reproduction of female rats. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006; 37 Suppl 3: 203-5.
- Saravanan R, Vengatasabu K, Ramachandran V. Effect of Rebaudioside A, a diterpenoid on glucose homeostasis

- in STZ-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* Feb 29 2012. [Epub ahead of print].
- Sehar I, Kaul A, Bani S, Pal H, Saxena A. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. *Chem Biol Interact.* 2008; 173: 115-21.
 - Sekihashi K, Saitoh H, Sasaki Y. Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by the comet assay. *J Toxicol Sci.* 2002; 27: 1-8.
 - Shukla S, Mehta A, Bajpai V, Shukla S. In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47: 2338-43.
 - Soejarto D, Kinghorn A, Farnsworth N. Potential sweetening agents of plant origin. III. Organoleptic evaluation of Stevia leaf herbarium samples for sweetness. *J Nat Prod.* 1982; 45: 590-599.
 - Starratt A, Kirby C, Pocs R, Brandle J. Rebaudioside F, a diterpene glycoside from *Stevia rebaudiana*. *Phytochemistry.* 2002; 59: 367-370.
 - Stoyanova S, Geuns J, Hideg E, Van Den Ende W. The food additives inulin and stevioside counteract oxidative stress. *Int J Food Sci Nutr.* 2011; 62: 207-14.
 - Suzuki H, Kasai T et al. Influence of oral administration of stevioside on levels of blood glucose and glycogen of intact rats. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi.* 1977; 51: 171-173.
 - Suttaijit M, Vinitketkaumnuen U, Meevate U, Buddhasukh D. Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* B. *Environ Health Perspect.* 1993; 101: 53-56.
 - Takahashi J, Boaventura M, Hanson J, Oliveira A. Stereospecific bio-hydroxylation of a steviol derivative. Univ. Sussex Brighton, England. Ponencia. WOCMAP II, Mendoza. 10-15 nov 1997.
 - Takahashi K, Matsuda M, Ohashi K, Taniguchi K, et al. Analysis of anti-rotavirus activity of extract from *Stevia rebaudiana*. *Antiviral Res.* 2001; 49:15-24.
 - Takaki M, De Campos T, Santana G. Antimicrobial activity in leaves extracts of *Stevia rebaudiana*. *Rev Inst Univ Pernambuco (Recife).* 1985; 22: 33-39.
 - Terai T, Ren H, Mori G, Yamaguchi Y, Hayashi T. Mutagenicity of steviol and its oxidative derivatives in *Salmonella typhimurium* TM677. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2002; 50: 1007-1010.
 - Tomitta T, Sato N, Arai T. Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic *Escherichia coli* o157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. *Microbiol Immunol.* 1997; 41: 1005-1009.
 - Ueda M, Weffort R et al. Efeito do extrato aquoso da *S. rebaudiana* sobre o teste de tolerancia a glucose em rato normais adultos. *Rev Unimar.* 1983; 5: 111-115.
 - Wong K, Chan P, Yang H, Hsu F, et al. Isosteviol acts on potassium channels to relax isolated aortic strips of Wistar rat. *Life Sci.* 2004; 74 (19): 2379-2387.
 - Wölwer-Rieck U. The leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), their constituents and the analyses thereof: a review. *J Agric Food Chem.* 2012; 60(4): 886-95.
 - Wong K, Lin J, Liu J, Yang H, et al. Antiproliferative effect of isosteviol on angiotensin-II-treated rat aortic smooth muscle cells. *Pharmacology.* 2006; 76: 163-9.
 - Xu D, Du W, Zhao L, Davey AK, Wang J. The neuroprotective effects of isosteviol against focal cerebral ischemia injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats. *Planta Med.* 2008; 74: 816-21.
 - Yasukawa K, Kitanaka S, Seo S. Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25: 1488-1490.
 - Yodyingyuad V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Human Reprod.* 1995; 6: 158-165.

Yerba larca

Nombre Científico: *Chenopodium graveolens* Lag.

Familia: Chenopodiaceae.

Sinonimia: *Teloxys graveolens* (Willd.) Weber.

Nombres populares:

Español: *yerba larca* (Argentina), *epazote de zorrillo, ipazote* (Méjico).

Inglés: *fetid goosefoot*.



Resumen

*Si bien no es muy empleada como medicinal en el territorio argentino, el aceite esencial de la yerba larca (*Chenopodium graveolens* – Chenopodiáceas) contiene niveles importantes de ascaridol, lo cual hace que esta especie guarde similitudes terapéuticas y toxicológicas con el paico (*Chenopodium ambrosioides*). La actividad antiparasitaria resulta interesante, como así también su probable empleo en el tratamiento de la pediculosis infantil. Sin embargo, hasta la fecha no se han determinado las dosis útiles para cada una de sus aplicaciones.*

Summary

*Although not that common within Argentine ethnomedicine, the essential oil of fetid goosefoot (*Chenopodium graveolens* – Chenopodiaceae) contains important levels of ascaridol, making this species similar to *Chenopodium ambrosioides* from a pharmacological and phytochemical point of view. Thus, the antiparasitarian effect of *C. graveolens* is interesting, together with its potential use in the treatment of lice in infants. To-date, however, in both cases the mentioned the effective doses are still to be determined.*

Descripción botánica

Se trata de una hierba de un metro de altura, tallo erguido, hojas oblongo-pecioladas, sinuado-pinnatifidas, acuminadas, de hasta 9 cm de largo, color amarillo verdoso; flores agrupadas en racimos pequeños, numerosos, de división dicótoma y con pequeñas hojitas; pedúnculos rígidos, cáliz abierto, con los estambres incluidos, dos estilos cortos y filiformes; semilla globosa (Márquez Alonso *et al.*, 1999; Martínez, 1996).

Distribución geográfica - Ecología

Se ha reportado la presencia de *C. graveolens* Lag. en el noroeste de Argentina, especialmente en Jujuy y Tucumán (Escudero *et al.*, 1998; Vignale, 1998). En México se localiza preferentemente en Querétaro, México DF, Veracruz, Hidalgo y Morelos (Martínez, 1996).

Parte utilizada

Parte aérea.

Adulterantes

Existen confusiones con otras especies también denominadas *yerba larca* o *yerba del arca*, tal es el caso de *Chenopodium foetidum* auct. non Schrad., especie del norte de Argentina, empleada como digestivo (Toursarkissian, 1980).

Historia

El nombre *Chenopodium* es un término griego que significa “pata de ganso”, por la forma que guardan las hojas de este género. La planta figuró en la Materia Médica Mexicana de 1898 y en la Farmacopea Mexicana de 1907. Probablemente el nombre vernáculo *yerba larca* sea una derivación de *yerba del arca*, en alusión a que sus bondades terapéuticas ameritaban el hecho de haber tenido que ser llevada en el Arca de Noé.

Usos etnomedicinales

En Argentina, la *yerba larca* se utiliza principalmente como antialérgico y digestivo. En Huachinango

(Méjico) emplean la planta entera para tratar el “dolor de costado” (Martínez, 1996). Como antihelmíntico, en el noreste mexicano recomiendan tomar el cocimiento de las hojas por 7 días (Adame y Adame, 2000). En otras partes de México utilizan las ramas hervidas como antidiarreico y para combatir tos, urticaria y dolor de estómago (Márquez Alonso et al., 1999).

La variedad *C. graveolens* Wild. var. *bangii* (Murr) Aellen., es una especie altoandina que se extiende desde el Perú, trascorriendo por Bolivia hasta llegar a Argentina. Conocida por el nombre común de *arcayuyo*, en nuestro país abarca desde la región noroeste hasta Cuyo (Kiesling, 1994; Planchuelo, 1975). En Argentina emplean las hojas y tallos tiernos para combatir afecciones estomacales, “empacho” (junto a *C. ambrosioides*), diarreas, alergias, urticarias, ansiedad, insomnio, etc (Ratera y Ratera, 1980). En Jujuy utilizan el “gajo” de la planta en infusión azucarada, para combatir resfrios y decaimiento (Lupo y Echenique, 1997). En Salta emplean la decocción para tratar el dolor de garganta (Pocheftino y Martínez, 1998).

Composición química

El estudio de las partes aéreas de *C. graveolens* reveló la presencia de aceite esencial con un alto contenido en *ascaridol* (Montoya Cabrera et al., 1996), flavonas (*pinostrobina*, *pinocembrina*, *crisina* y *5,7-dihidroxiflavanona* = *pinocembrina*), sesquiterpenoides (*acetato de geranilo*, (+)-8- α -*acetoxicriptomeridiol*, (+)-8- α -*hidroxielemol*, *criptomeridiol*), y esteroles (*estigmasterol*, *estigmast-22-en-3-ol*, *glucósido de 3- β -sitosterilo* (Camacho et al., 1991; Mata, 1986). El aceite esencial se presenta de color amarillento, sabor picante y amargo. Su densidad es de 0.8425 a 15°. Es soluble en *rigolina* y éter *sulfúrico*, siendo poco soluble en *alcohol* (Martínez, 1996). En *C. graveolens* var. *bangui* se ha reportado en las partes aéreas la presencia de flavonoides mono y dihidroxilados en el anillo B (Hernández et al., 2000).

Farmacodinamia - Actividades farmacológicas

Hasta el momento no se han realizado experiencias clínicas en humanos. Destacan sus cualidades anti-parasitarias y digestivas.

Actividad antiparasitaria: La misma se evaluó en ejemplares procedentes de México y evidenció guardar relación al contenido en *ascaridol* del aceite esencial. Al respecto, el extracto metanólico de las partes aéreas demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Fasciola hepatica*, ovicida frente a *Ascaris galli* y larvicida contra *Stomoxys calcitrans*. Por

su parte, el extracto etanólico (95%) de las partes aéreas demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Entamoeba histolytica* (Camacho et al., 1991). La actividad inhibitoria del extracto metanólico de yerba larca sobre el parásito *Babesia microti* fue inferior a la demostrada por *Euphorbia serpyllifolia* (Hernández de Jesús et al., 2007). Por otra parte, extractos en altas concentraciones de esta planta, evidenciaron una actividad repelente sobre el ácaro *Amblyomma cajennense* con un 66% de índice de repelencia, aunque de corta duración (Soares et al., 2010). Se ha elaborado y patentado en México un champú piojicida en base a esta especie, el cual actuaría gracias a la presencia de *ascaridol*. El champú en cuestión fue probado en una población de más de 50 niños de los Municipios de Coacalco y Tepexpan del Estado de México, demostrando su efectividad (Delgadillo Guillén, 2004). Para mayores datos sobre actividad biológica y farmacológica del *ascaridol*, rogamos dirigirse a la lectura de la monografía de *paico* (*Chenopodium ambrosioides* L.).

Actividad antibacteriana - antifúngica: El extracto etanólico (95%) de partes aéreas demostró actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Bacillus subtilis* (Heinrich et al., 1992) y *Micrococcus luteus* (Camacho et al., 1991), siendo inactivo contra *Escherichia coli* (Heinrich et al., 1992). El mismo extracto también posee actividad fungicida frente a *Penicillium oxalicum* y *Cladosporium cucumerinum* (Heinrich et al., 1992). La infusión de las partes aéreas de *C. graveolens* var. *bangui* no demostró actividad frente a *Salmonella typhi* (Pérez y Anesini, 1994), *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ni *Aspergillus niger* (Anesini y Pérez, 1993).

Toxicología - Efectos adversos

Estudios muy antiguos de toxicidad realizados con el aceite esencial de *C. graveolens* (bajas dosis, vía oral) en ratas habían determinado su atoxicidad. En cambio, inyectado vía intradérmica produjo la formación de absesos (Martínez, 1996). La DL_{50} para la *pinocembrina* en el test de *Artemia salina* fue de 4.25 mg/ml (Camacho et al., 1991). La CL50 (Concentración Letal 50) en el test de *Artemia salina* para los extractos hexánico, metanólico y diclorometánico de partes aéreas fue inferior a 500 ppm (Hernández de Jesús et al., 2007). Se ha mencionado un caso fatal de envenamiento con 40 ml de aceite esencial de *C. graveolens* (con un contenido en *ascaridol* = 39 mg/ml). Acorde a la edad del paciente, se estima en 60 mg de *ascaridol* la dosis usual para tratar parasitosis intestinales. En el caso fatal mencionado, la dosis hallada fue de 1.560 mg (26 veces más alta de la dosis recomendada), excediendo en

un 56% la dosis de 1.000 mg reportada como letal en humanos (Montoya Cabrera *et al.*, 1996). Para mayores datos sobre toxicidad de *ascaridol*, rogamos dirigirse a la lectura de la monografía del *paico* (*Chenopodium ambrosioides* L.).

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia, niños menores de 6 años (por la presencia de *ascaridol* en el aceite esencial).

Status legal

El género *Chenopodium* se encuentra inscripto dentro del listado de especies medicinales que no podrán ser registradas como suplemento dietario,

según el anexo II de la Resolución 1788/2000 de ANMAT. (ANMAT, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Se recomienda al 3%, tomando 1-2 tazas al día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Tintura: 20 g de droga en 100 cc. de alcohol de 70°. Tomar 30 gotas diluidas en agua, 3 veces al día (Burgstaller Chiriani, 1994).

Aceite esencial: Antiguos reportes clínicos mencionaban el empleo como antihelmíntico del aceite esencial en forma de cápsulas (10-20 gotas de la esencia), o bien 1,50-4 g del extracto hidroalcohólico por día (Flores, 1907).

Referencias

- Adame J, Adame H. Plantas Curativas del Noreste Mexicano. Distrito Federal (México): Edit. Castillo, 2000.
- Anesini C, Pérez C. Antimicrobial screening of medicinal plants from Argentine. *J Ethnopharmacol.* 1993; 39: 199-206.
- ANMAT. Disposición Nº 1788/2000. Listado de drogas vegetales que deben excluirse como constituyentes de Medicamentos Fitoterápicos. Boletín Oficial de Argentina. 24 mar 2000.
- Burgstaller Chiriani C. La vuelta a los vegetales. 15 ed. Buenos Aires: Edicial., 1994.
- Camacho M *et al.* Pinocembrine: a bioactive flavanone from *Teloxys graveolens*. *J Ethnopharmacol.* 1991; 31: 383-386.
- Delgadillo Guillén M. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Comunicación personal. 2004.
- Escudero M, Perea M, Gómez S, Carrizo J. Usos populares de las plantas del valle de Santa María (Tucumán). III. Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Santiago del Estero. Abstract 1998; 12.
- Flores L. Manual terapéutico de plantas mexicanas. Distrito Federal (México): Farmacopea Mexicana, 1907.
- Heinrich M, Rimpler H, Barrera N.(1992) Parasitological and microbiological evaluation of Mixe Indian Medicinal Plants. *J. Ethnopharmacol.* 36: 66-80.
- Hernández N, Tereschuk M, Abdala L. Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Taffí del valle (Tucumán), Argentina. *J Ethnopharmacol.* 2000; 73: 317-322.
- Hernández de Jesús L, González Pérez X, Aguilar Figueroa B, Bragán Huerta B. Actividad antiparasitaria y larvicida de algunas especies vegetales. XVI Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. SILAE. P-122. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2005.
- Kiesling R. Flora de San Juan. Buenos Aires: Vázquez Mazzini, 1994.
- Lupo L, Echenique M. Etnobotánica en la comunidad puneña de yavi. Jujuy. Parodiana. 1997; 10: 19-34.
- Márquez Alonso C, Lara Ochoa F, Esquivel Rodríguez B, Mata Essayag R. Plantas Medicinales de México II. Univ. Nacional Autónoma de México, 1999.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. 7 reimp. Distrito Federal (México): Botas, 1996.
- Mata R. *et al.* Phytochemical composition of *Chenopodium graveolens*. *Phytochemistry.* 1986; 26: 191-192.
- Montoya Cabrera M, Escalante Galindo P, Meckes Fischer M, Sánchez Vaca G, *et al.* Fatal poisoning caused by oil of epazote: *Chenopodium graveolens*. *Gac Med Mex.* 1996; 132: 433-437.
- Pérez C, Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J Ethnopharmacol.* 1994; 44: 41-46.
- Planchuelo A. Estudio de los frutos y semillas del género *Chenopodium* en la Argentina. Darwiniana. 1975; 19: 528-565.
- Pochettino M, Martínez M. Aporte al conocimiento actual de las plantas medicinales en Argentina: estudio etnobotánico en el Departamento de Molinos, Provincia de Salta, Argentina. En: Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. Buenos Aires: Científicas Argentinas, 1998.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en Medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Soares S, Borges L, de Sousa Braga R, Ferreira L, *et al.* Repellent activity of plant-derived compounds against *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) nymphs. *Vet Parasitol.* 2010; 167(1): 67-73.
- Toursarkissian M. Plantas medicinales de la Argentina. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Vignale N. Los estudios etnobotánicos en el NOA. Farmacognosia y Farmacobotánica en Argentina. Buenos Aires: Científicas Americanas, 1998.

Yerba mate

Nombre Científico: *Ilex paraguariensis* A. Saint Hilaire.

Familia: Aquifoliaceae.

Nombres populares:

Español: *yerba mate, yerba del Paraguay, mate, té de los Jesuitas.*

Portugués: *mate, erva-mate, congonha, chá dos Jesuitas.*

Inglés: *Jesuit's tea, mate.*

Otros: *maté, thé du Paraguay* (Francés), *matè* (Italiano), *Mate, Yerbabaum, Paraguaytee* (Alemán), *ka'a, caá-mirim* (Guarani).



Resumen

Ilex paraguariensis (Aquifoliaceae) una especie de origen sudamericano, fundamentalmente de la parte septentrional de la Cuenca del Plata. De mayor importancia en la preparación de la infusión conocida en toda la región con el nombre de mate, la yerba mate constituye uno de los principales cultivos, junto al té, café, cola, cacao y guaraná, por los cuales el hombre se provee de materias primas (cafeína y pseudoalcaloides metilxantínicos) para la elaboración industrial de bebidas estimulantes. La combinación de todos sus principios activos le confieren la acción tónica, eupéptica y ligeramente diurética, mientras que los taninos y en parte las saponinas le brindan el sabor amargo. Existen evidencias farmacológicas que indican que la yerba mate posee, además, efectos estimulantes, adelgazantes, hipolipemiantes, digestivos, antimicrobianos y antioxidantes.

Summary

Ilex paraguariensis (Aquifoliaceae) is a South American plant originally native from the northern areas of the Plate River Basin. Known by the common name of yerba mate, the leaves of this shrub are the major component of the well known infusion called mate. Together with other important crops such as tea, coffee, cocoa, and guaraná, yerba mate is of great importance in the preparation of stimulating beverages, mostly due to the presence of caffeine and other alkaloids. In combination, the active principles present in the plant are responsible for the euphoric, tonic, and diuretic activities claimed for *I. paraguariensis*, while tannins and saponins provide it with a mildly bitter taste. Pharmacological evidence suggests that yerba mate is a stimulating, weight loss, hypolipemic, digestive, antimicrobial and antioxidant agent.

Descripción botánica

Árbol o arbusto dioico, perteneciente que puede medir entre 3 y 8 metros de alto (algunas especies pueden alcanzar los 20 metros), aunque se lo suele podar varias veces al año en los cultivos para facilitar su recolección. Las ramas son glabras, hojas perennes, alternas, de color verde brillante ligeramente aserradas, con una longitud entre 4 y 10 centímetros; pecíolos de hasta 15 mm de largo; flores unisexuales, blanquecinas, con 4 pétalos que nacen en las axilas de las hojas, haciendo su aparición en la primavera. Los frutos (tipo drupa) son redondos y morado-rojizos al madurar, con 4-5 semillas en su interior.

Distribución geográfica - Ecología

Es una especie de origen sudamericano, fundamentalmente en la región oriental del Paraguay, y en pequeñas zonas de Uruguay, sur de Brasil, litoral mesopotámico argentino y sur de Bolivia. La yerba mate suele crecer en territorios ligeramente bajos, húmedos, formando parte del estrato medio de algunos bosques.

Agrotecnología del cultivo

Debido a la importancia económica del cultivo de la yerba mate en nuestro país y en otras áreas del continente, los aspectos tecnológicos de su cultivo se encuentran ampliamente desarrollados, y no es el ob-

jetivo de este documento desarrollarlos en detalle. Sin embargo, vale la pena destacar que la recolección se realiza cuando maduran las semillas (entre diciembre y agosto). La vida promedio es de unos 70 años, siendo apenas 30 la vida productiva. La primera cosecha ocurre en los primeros 3 ó 4 años, alcanzando su máximo rendimiento hacia los 10-15 años.

Si bien abunda en forma silvestre, se han realizado desde 1974 distintos ensayos agronómicos en Argentina para obtener variedades mejoradas a través de mecanismos de propagación clonal y de sus progenies. Al respecto, cabe señalar que Argentina es el principal productor de *yerba mate* a nivel mundial, con una producción (en la provincia de Misiones) de 280 millones de kilos anuales, de los cuales se comercializan 220 millones (Martos, 1996). Se exporta principalmente hacia el Líbano y Siria, y en menor medida a Israel, Libia, Arabia, Egipto, Kuwait, China, Chile, Estados Unidos y Europa. Los países de la comunidad árabe importan aproximadamente el 43% de la producción, mientras que los países miembros del Mercosur importan el 41%, Chile un 4% y América del Norte y Europa poco más de 200 toneladas anuales cada uno. Cabe señalar también dentro del contexto social-laboral de Argentina, la existencia de 12.000 trabajadores "golondrina" que cosechan con sus manos las aproximadamente 180.000 hectáreas de *yerba mate* que se cultivan en Corrientes y Misiones (principalmente en la localidad de Apóstoles, ubicada a unos 70 km de Posadas) (Giberti, 1997).

Los procesos de cultivo, producción y envasado son orgánicos, lo cual le confiere cierta prioridad en los mercados consumidores de materias primas estimulantes. La temperatura promedio correspondiente al área de crecimiento de *Ilex paraguariensis* es de alrededor de 21°C, pudiendo tolerar temperaturas mínimas de 6°C. En tanto el régimen de lluvias no debe ser inferior a 1200 mm. anuales.

La forma en que se obtiene el producto que se vende en los comercios es la siguiente: el material (hojas y ramas del grosor de un lápiz) obtenido de la cosecha es pasado en forma rápida por el fuego (lo que se conoce como "sapecado") a efectos de descontaminar el producto de sustancias resinosas u oleaginosas e inactivar enzimas (una oxidasa que ennegrece el producto por liberación de ácido gálico) que pudieran descomponer el material. Este proceso se realiza a través de cilindros que giran en torno a las llamas. A continuación se procede a tostar o secar el producto para eliminar vestigios de humedad. Finalmente se colocan las ramas sobre una superficie plana denominada "cancha" y se procede a una primera trituración. El material resultante se pasa a unos molinos donde se realiza una trituración más fina y se zarandea la mezcla a

efectos de eliminar el polvo y restos de pecíolos y ramitas que no se consumen (Bertoni *et al.*, 1988).

Parte utilizada

La droga está constituida por la hoja, comercializándose como *yerba* "con o sin palo". Se denomina *palo* a los cabos de la hoja. En estado silvestre la hoja puede alcanzar hasta 20 cm de longitud, en cambio la hoja cultivada es cosechada cuando apenas alcanza los 5 cm.

Adulterantes

Lamentablemente y al igual que ocurre con otras especies, su adulteración es moneda corriente, especialmente con otras *Ilex* provenientes de las regiones del Alto Paraná y Alto Uruguay, de ahí que se esté trabajando en preservar el germoplasma de la especie de cultivo y sus sucedáneos. Si bien este género cuenta con más de 220 representantes en Sudamérica, en la región donde la *yerba mate* es nativa (la *Napaea* de C. von Martius) existen no más de una docena de especies silvestres, cinco de las cuales viven en Argentina y están seriamente en peligro de extinción.

En Argentina crecen *I. argentina* Lillo; *I. breviscuspis* Reisseck (*cauna, caona, mico*); *I. dumosa* Reisseck (también en Uruguay) e *I. theezans* C. Martius (crece también en Brasil donde es conocida como *cogonha*). En general se tratan de especies sustitutas de *I. paraguariensis*, en regiones donde las mismas crecen espontáneamente (Giberti, 1989; 1993). En el sur de Brasil se contabilizan especies que también se utilizan como sustitutas: *I. pseudobuxus* Reiss., *I. integerrima* Reiss., *I. microdonta* e *I. taubertiana* Loes. Entre todas existen diferencias en cuanto a la morfología de sus hojas y la constitución fitoquímica. En este sentido, no todas contienen *metilxantinas* (ej. *I. breviscuspis*) siendo *I. paraguariensis* la que demostró poseer mayor cantidad de *flavonoides* y *cafeoil*-derivados (Filip *et al.*, 2001).

El problema de las adulteraciones y sustituciones no es nuevo, ya que en el caso de *I. paraguariensis* se remontan a épocas coloniales. Esto acarrea que la *yerba mate* por lo general no reúna las condiciones de control de calidad establecido por el Código Alimentario Nacional, debiéndose en tal caso realizar estudios micrográficos cuali-cuantitativos y perfiles cromatográficos adecuados que permitan identificar correctamente la especie. Sólo una de ellas ha sido aceptada en algunos casos como sustituto: *I. breviscuspis* R.

Historia

Aparentemente, el uso de la *yerba mate* no era conocido por la comunidad indígena en tiempos pre-

colombinos. Se menciona el hallazgo de restos arqueológicos de esta planta en las tumbas de Ancón, sobre la costa peruana, en el siglo pasado. Sin embargo, los mismos pudieron haber sido introducidos por ladrones de huacas o, en todo caso, tratarse de una especie de *Ilex* nativa de la región. En los siglos XVI y XVII su empleo se limitó al uso como emético por las comunidades indígenas. Posteriormente fue utilizado como estimulante, lo cual fue observado y practicado por los españoles, aunque destacaban los efectos perniciosos de la “*yerba de Maracayú*” como solían describirla en los antiguos escritos. Habiida cuenta del comprobado uso estimulante conferido por los indígenas, fueron los jesuitas quienes lograron posteriormente cultivarla adecuadamente en la región, desde 1670 hasta su expulsión acaecida en 1767, quedando desde entonces abandonadas estas primeras plantaciones.

Según el historiador Ruíz de Montoya: “... Los indios guaraníes ponderaban las excelencias de la yerba mate, asegurando que alienta el trabajo, sirve de sustento, purga de flemas el estómago y despierta los sentidos. Los españoles lo tenían como probado remedio del mal de orina”. Asimismo se menciona su empleo por los soldados paraguayos en la Guerra contra la Triple Alianza, lo que les permitía pasar días enteros en medio de la fatiga, trabajando marchas forzadas, casi sin alimentos o cabalgando durante horas en medio de un clima bélico que les era totalmente adverso. La *yerba mate* fue descrita como especie nueva para la Botánica, en 1822 por el francés Auguste C. de Saint Hilaire. La primera mención sobre el contenido de alcaloides de la *yerba mate* se realiza en 1836 gracias a los estudios de Trommdorff. En 1843 Stenhouse relaciona esos alcaloides con los encontrados en el té.

Finalmente, en la segunda mitad del siglo XIX, se iniciaron las nuevas plantaciones creándose en Argentina los primeros cultivos autóctonos en 1897. Su empleo fue haciéndose cada vez más extensivo, hasta que a mediados del siglo XX llega a investigarse científicamente en Europa. A propósito de la *yerba mate* comentaba el Dr. M. Thevenard del Instituto de París: “...El mate eleva la moral, sostiene el sistema muscular, aumenta las fuerzas, permite soportar las privaciones; en una palabra, es un coadyuvante precioso destinado a ser la bebida preferida de los trabajadores”. Mientras tanto el Dr. H. Davis de la Real Academia de París completaba: “... El mate, en lugar de constipar como otras infusiones, facilita y excita las secreciones y la orina”. Por último, el gran escritor argentino Jorge Luis Borges se refería al hábito de pasar largas tertulias compartiendo esta infusión: “El mate compartido mide las horas vanas”.

Usos etnomedicinales

Alonso (2004) y Gupta (1995) presentan una buena descripción de los usos etnomedicinales de *I. paraguariensis*. En las zonas rurales del Paraguay se utiliza la decocción o infusión de sus hojas como adelgazante. Cuando es consumido en maceración de agua fría, constituye lo que los paraguayos denominan *tereré*, utilizado como bebida tónica y refrescante. En cambio cuando se consume en maceración caliente, se denomina *mate*. Sin embargo, la infusión es la forma de empleo por excelencia, ya que sirve muchas veces de vehículo para el consumo de otras plantas medicinales, lo que en la jerga popular se conoce como *mate con yuyos*.

El “hábito del mate” se realiza a través de un mecanismo de infusión particular, en la cual las hojas y palos desecados y desmenuzados se colocan en un recipiente de boca angosta, popularmente conocido como *mate* o *porongo*, al cual se agrega agua caliente. El contenido es en ocasiones mezclado con una cuchardita de azúcar (*mate dulce*) y tomado a través de una bombilla o *tacuapi* (*Guaraní*). En la época de la colonia se empleaban cañas huecas derivadas de una especie autóctona de juncos. Posteriormente se utilizaron los denominados *kokkos* (*quechua*) que eran una especie de filtro trenzado elaborado a partir de juncos.

Es costumbre convidar a las amistades o visitas, lo cual permite realizar extensas tertulias en forma ritual. Para muchos constituye el desayuno y la merienda obligados. El consumo de la *yerba mate* se extiende principalmente por los territorios de la Cuenca del Plata, los cuales están comprendidos por Paraguay, sur de Brasil, Uruguay y Argentina. Sin embargo, no pudo traspasar estas fronteras, salvo contadas excepciones (algunas zonas de Chile, Europa y Asia, como alternativa al *te chino* ó *hindú*). Las poblaciones inmigrantes locales han adoptado esta costumbre en su gran mayoría. Se calcula que un argentino medio consume casi 2 k de café por 8 k de mate anuales. En cambio un brasileño medio consume casi 7 k. de café por 0,5 k de mate.

Otros usos

Científicos japoneses identificaron y aislarón de la *yerba mate* una serie de compuestos con propiedades conservantes de alimentos, desodorantes para la industria cosmética y esterilizantes para la fabricación de alimentos (Azarkevich, 1996).

Constitución química

La mayoría de los estudios fitoquímicos se realizaron en las hojas (Aihihara, 1993; Clifford y Ramírez Martínez, 1990; Grosmann *et al.*, 1995; Kraemer *et al.*, 1996; Moreau, 1973; Paroul *et al.*, 2002; Ricco *et al.*, 1996; Schenkel *et al.*, 1996; Vera García *et al.*,

1997), y en las mismas se identificaron las siguientes familias de compuestos:

Metilxantinas: *Cafeína* (antiguamente *mateína*) hasta un 2,2% en hojas jóvenes y alrededor de 0,5% en hojas maduras (dos años de edad). En las ramas o *palo*, el contenido oscila también en un 0,5%. Un descenso en su concentración en productos terminados suele obedecer al incremento en la incorporación de ramas en las mezclas (no debe sobrepasar el 30%) o a largos períodos de desecado durante el procesamiento. El contenido en *teobromina* en material proveniente de plantas frescas es superior a la del té y diez veces menor al de *cafeína*. En algunos ejemplares se han encontrado trazas de *teofilina*, aunque esto es discutido. Existe un trabajo que demostró la presencia de *teofilina* como metabolito de la *cafeína* en pacientes que habían tomado *yerba mate* en infusión durante siete días, alcanzando un tenor de 1.1 µg/ml en sangre (Pausse et al., 1991).

Compuestos polifenólicos: ácido clorogénico (10-16%), ácido neoclorogénico, ácido isoclorogénico, derivados del ácido cafeolquínico (ácidos 3,4 y 3,5 dicafeolquínicos, ácido 4,5-cafeolquínico), ácido cafeico, taninos catéquicos (7-14%).

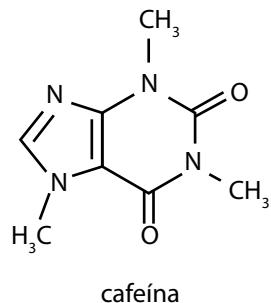
Compuestos aromáticos: En el aceite esencial se identificaron 32 compuestos, destacando alcoholes alifáticos, aldehídos, cetonas, terpenos, terpenoides, hidrocarburos alifáticos, aldehídos, etc, responsables del aroma, los cuales sufren transformaciones durante el proceso de manufactura industrial.

Compuestos flavonoides: quercetina, quercetin-3-O-glucósido, kaempferol, rutina.

Saponinas: Alrededor de 10 matesaponinas triterpeno-pentacíclicas no hemolíticas. La espuma producida al cebar es debida a ellas.

Otros: ácido ursólico, trigonelinaalfa-amirina, colina, 1,2 benzopirenos, esteroles, alrededor de 15 aminoácidos, azúcares (sucrosa, rafinosa, glucosa y levulosa), alcaloides pirrolizidínicos (trazas, posiblemente en adulterantes), pequeñas cantidades de vitaminas (en especial ácido ascórbico, B1, B2, ácido nicotínico y beta-caroteno) y minerales: hierro (0,05%), magnesio (0,33-0,39%), manganeso (0,14-1,3%), calcio (0,66-0,68%), cobre (0,001-0,14%), potasio (0,069-0,12%), zinc y sodio. Los frutos contienen antocianidinas tales como la cianidin-3-xilosilglucósido y cianidin-3-glucosido. Las semillas contienen los ácidos grasos láurico, palmitílico, arachídico, esteárico, palmitoleico, oleico y linoleico.

El contenido de metilxantinas en los frutos, de acuerdo con análisis realizados con HPLC, dio como resultado: *cafeína* (0,12%) y *teobromina* (0,012%). No fue detectada *teofilina* (Cogoi et al., 2007).



Existen diferencias en la composición de algunas sustancias de la hoja de *yerba mate*, según se trate del material fresco, desecado o procesado. Por ejemplo, el ácido ascórbico en las hojas frescas se encuentra en una concentración de 104 mg/100 g, reduciéndose en el material procesado a sólo 4 mg/100 g. De igual modo sucede con los componentes volátiles. Respecto a la *cafeína*, la cual está en su mayor parte combinada con ácidos orgánicos, durante el desecado sufre modificaciones que hacen que se libere en la infusión una cantidad no siempre idéntica desde el punto de vista cuantitativo (Kawakami y Kobayashi, 1991; Vásquez y Moyna, 1986).

Por ejemplo durante una ronda de mate, el contenido de *cafeína* va disminuyendo. Por otra parte, una infusión de mate cocido contiene unos 70 mg de *cafeína*, cifra esta superior a las observadas en una infusión de té (55 mg) o de café (35 mg) (Wilson et al., 1981). Finalmente es oportuno señalar que para optimizar los parámetros de calidad sobre la cuantificación de *teobromina* y *cafeína*, es conveniente proceder a la decocción de las hojas en solución acuosa acídica (Schenkel, 2005).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

La *yerba mate* constituye uno de los principales cultivos, junto al té, café, cola, cacao y guaraná, por los cuales el hombre se provee de materias primas (*cafeína* y pseudoalcaloides metilxantínicos) para la elaboración industrial de bebidas estimulantes. La combinación de todos sus principios activos le confieren la acción tónica, eupéptica y ligeramente diurética. Los *taninos* y en parte las saponinas le brindan el sabor amargo, mientras que los *glucósidos* son responsables de la espuma observada al cebar. A continuación, un resumen de las principales actividades demostradas por la *yerba mate*.

Actividad tónico-estimulante: La misma está dada por la *cafeína* (*mateína*) confiriéndole un efecto bastante prolongado (entre 8 y 12 horas) comparado al del *café*. Esta actividad estimulante ya fue puesta en evidencia con pacientes en 1912 por Ho-

Ilingworth y en 1934 por Horst. Un estudio realizado en tomadores de mate en Uruguay determinó que una persona que normalmente adquiere este hábito, ingiere al cabo de 1-3 horas, entre 80 y 120 mg. de *cafeína* (Vázquez y Moyna, 1986).

Actividad termogénica - antiobesidad: A la evidencia del rol que juega el Sistema Nervioso Simpático y su neurotrasmisor *norepinefrina* en el control de la termogénesis y la oxidación de grasas, se suma el papel inhibidor demostrado *in vitro* por los compuestos *polifenólicos* y *flavonoides* presentes en la *yerba mate* sobre la enzima de degradación de *norepinefrina* (COMT : catecol-oxi-metil-transferasa). A ello habría que agregar la actividad inhibitoria de la *cafeína* sobre la *fosfodiesterasa*, prolongando así la vida media del cAMP en la célula e incrementando la presencia de *norepinefrina* (Borchardt, 1975). Un estudio clínico preliminar y a doble ciego no confirmó la acción adelgazante conferida por algunas comunidades paraguayas a esta especie, arrojando resultados poco significativos con respecto al placebo (Geissler *et al.*, 1986). Sin embargo, existirían algunas evidencias en ratas sobre un efecto termogénico a partir de la combinación de *metiltxantinas* y *polifenoles* tanto en el *té verde* como en la *yerba mate*. Los primeros estudios realizados a principios de la década del 80' revelaron que la administración de 4-8 mg/k de *cafeína* a sujetos normales y obesos producía un incremento en la concentración de ácidos grasos libres en plasma con aumento del metabolismo basal (Acheson *et al.*, 1980). Investigaciones posteriores revelaron que efectivamente la *cafeína* estaría involucrada en un incremento en la energía corporal y en la lipólisis (Bracco y Schutz, 1995).

La presencia de saponinas podrían jugar un papel importante en el efecto antiobesidad según se desprende de lo observado con saponinas similares presentes en el *té verde* (*Camellia sinensis*), aunque su mecanismo de acción no sería conocido (Martinet *et al.*, 1999; Sagesaka y Sugiura, 1996).

Estudios recientes en ratones alimentados con una dieta elevada en grasas indican que la suplementación con extractos de *yerba mate* reduce el peso corporal, adiposidad visceral, así como los niveles de lípidos en sangre e hígado, y de insulina, glucosa y leptina en sangre. Los autores indican que el mecanismo de acción del extracto estaría dado por un estímulo en la expresión de algunas proteínas clave, y por un incremento en la fosforilación de AMPK en el tejido adiposo visceral (Pang *et al.*, 2008).

Otros estudios en animales mostraron que un extracto acuoso (1 g/kg) suministrado por vía oral en ratones obesos que recibieron una dieta alta en grasas durante un período de 12 semanas atenuó el incre-

mento en el peso corporal y en la adiposidad de los mismos. Los autores indican, además, que el mecanismo de acción del extracto estaría relacionado con un efecto modulador de la expresión de algunos genes relacionados con la obesidad (Arçari *et al.*, 2009). De hecho, se sabe que las dietas con un alto contenido graso activan los genes de expresión para TNF- α , IL-6, y iNOS. Sin embargo, el tratamiento con extracto de yerba mate llevó a la expresión de dichos genes a un nivel de actividad normal, probablemente a través de la vía NF- κ B (Arçari *et al.*, 2011).

Un trabajo efectuado en ratas obesas demostró las propiedades benéficas y protectoras de la yerba mate frente al síndrome metabólico, generando una mayor susceptibilidad del organismo hacia la insulina, mejorando la captación de glucosa, los niveles de *adiponectina*, disminuyendo los niveles de colesterol, ácidos grasos no esterificados y triglicéridos en sangre, así como los depósitos de grasas (Hussein *et al.*, 2011a). Por otra parte, el mismo grupo de investigadores determinó que el efecto saciante y anorexígeno de la yerba mate se debería a una producción mayor de GLP-1 (péptido del tipo glucagón-1) y una modulación de los niveles séricos de leptina (Hussein *et al.*, 2011b).

En un estudio a doble ciego versus placebo realizado en 40 mujeres y 57 hombres no obesos, la administración de un extracto liofilizado (21,4%) en agua caliente de *yerba mate* totalizando 1,5 g de extracto seco junto a una dieta rica en carbohidratos demostró al cabo de tres horas, un efecto termogénico significativo, cuantificable a través de parámetros pre-establecidos (ritmo cardíaco, cociente respiratorio y presión arterial). El resultado, comparado frente al placebo y a 12 productos herbales comercializados en el mercado europeo con virtuales propiedades adelgazantes, determinó que únicamente el extracto de *I. paraguariensis* cuenta con un potencial de actividad antiobesidad (Martinet *et al.*, 1999). En dicho estudio, se observó un descenso discreto del ritmo cardíaco respecto a drogas termogénicas que lo aumentan como la *efedrina*. El cociente respiratorio mostró un descenso significativo, lo cual es índice de un aumento en la proporción de oxidación lipídica (no observado en otra especie con cafeína como *Paullinia cupana* = *guaraná*). La presión arterial sistólica y diastólica no observaron cambios.

En la actualidad se han popularizado algunos productos adelgazantes que combinan varias hierbas, entre ellas la *yerba mate*, aunque pocos son los estudios clínicos llevados a cabo con las mismas. En ese sentido, se ensayó en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 47 pacientes obesos a lo largo de 45 días, una formulación

en forma de cápsulas orales (3 diarias, antes de las comidas principales) que combina hojas de *yerba mate*, semillas de *Paullinia cupana* (*guaraná*) y hojas de *Turnera diffusa* var. *aphrodisiaca* (*damiana*). Dicha fórmula demostró disminuir el peso de manera significativa respecto al grupo placebo (5-5,5 k en promedio en 45 días), observado a través de una disminución en la velocidad de vaciado gástrico (medido por técnicas de ultrasonido), lo cual genera una sensación de plenitud estomacal, controlando de este modo el apetito (Anderson y Fogh, 2001).

Actividad hipolipemiante: En ratas alimentadas con una dieta rica en grasas y a las cuales se les suministró posteriormente el extracto acuoso de hojas de *yerba mate*, se observó una menor tasa de absorción del colesterol en el tracto gastrointestinal. Ello se debería a la conocida acción de las saponinas (*matesaponinas*), las cuales interactúan con el colesterol, ácido cílico y los ácidos biliares, conformando micelas mixtas que dificultan la posterior absorción a ese nivel, lo que explicaría el efecto hipocolesterolemiantre observado en varios tomadores de yerba mate (Ferreira et al., 1997).

Un estudio en animales mostró que el extracto acuoso (1 g/kg) suministrado por vía oral en ratones obesos que recibieron una dieta alta en grasas durante un período de 12 semanas, normalizó los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL, y glucosa (Arçari et al., 2009). Asimismo, una nueva experimentación en ratas que recibieron dieta rica en grasas mostró que el consumo de yerba mate reduce los niveles elevados de triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol junto a reducción de malonil-aldehido. El nivel de HDL no se vio modificado (Bravo et al., 2014). De modo similar, en ratones alimentados con una dieta alta en grasas durante un período de 16 semanas, se observó que el suministro de una dosis de 1 y 2 g/kg de una infusión de *yerba mate* a partir de la semana ocho de iniciado el ensayo, suprime el incremento del peso corporal, y reduce los niveles de triglicéridos, LDL, y colesterol en plasma (Martins et al., 2010).

En otro estudio llevado a cabo en ratas obesas (alimentadas con una dieta rica en grasas), los extractos de yerba mate demostraron disminuir la diferenciación de pre-adipocitos y reducir el acúmulo de lípidos intraadipocitarios, los cuales contribuyen en parte al acúmulo de tejido graso y a la ganancia de peso, dos mecanismos generadores de obesidad. Los animales que consumieron yerba mate mostraron una reducción de la ingesta y un aumento en el metabolismo basal, paralelo a una reducción en los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre (Kang et al., 2012).

Otro ensayo evidenció que los compuestos polifenólicos presentes en hojas secas de yerba mate (50 µg/ml) resultan efectivos en la inhibición de acumulos de triglicéridos en adipocitos 3T3-L1, lo cual estaría sinergizado por la presencia de rutina. Adicionalmente, los extractos de *yerba mate* presentan un efecto modulador sobre genes de expresión relacionados con la adipogénesis, tales como PPARγ2, leptina, TNF-α y C/EBPα (Gosmann et al., 2012). Un estudio clínico llevado a cabo en 29 individuos prediabéticos, a quienes se les suministró durante 60 días mate cocido (330 ml, 3 veces al día) junto a una dieta, se comprobó disminución significativa en los niveles de LDL-colesterol (11 mg/dl) y triglicéridos (53 mg/dl). El consumo de grasas totales fue reducido considerablemente (14%) paralelo a un incremento importante en el consumo de fibras (35%) ($p < 0.05$). Con estos resultados se redujo de manera importante el riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria (Klein et al., 2011).

In pre-diabetes individuals, mate tea consumption combined with nutritional counseling diminished significantly the levels of LDL-c (11 mg/dL), non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) (21.5 mg/dL), and triglycerides (53.0 mg/dL) ($p < 0.05$). Individuals of this group decreased significantly their consumption of total fat (14%), cholesterol (28%), and saturated (23.8%) and monounsaturated (28.0%) fatty acids, and increased their fiber intake by 35% ($p < 0.05$).

Un reciente ensayo clínico efectuado en 74 pacientes dislipidémicos demostró que el consumo de *yerba mate*, independientemente de la dieta, promueve la generación de compuestos antioxidantes protectores frente al estrés oxidativo que generan los niveles altos de lípidos en sangre (Boaventura et al., 2012).

Sistema digestivo: El extracto acuoso de hojas de *I. paraguariensis* demostró un efecto relajante en lecho arterial mesentérico de ratas pretratadas con metoxamina, una sustancia con probado efecto constrictor (Muccillo Baisch et al., 1998). La decocción de las hojas de *yerba mate* ejercen un efecto colerético y acelerador de los movimientos propulsivos intestinales, los cuales se atenúan o desaparecen cuando se emplean hojas de *Ilex* sustitutos o adulterantes (Gorzalczany et al., 2001). En un estudio realizado mediante inyección endovenosa de extractos de *I. brevicupsis* (especie sustituta comúnmente aceptada por su gran semejanza), en dosis de 250 mg/kg en ratas con fistula biliar, se demostró que la misma provoca un aumento significativo del flujo biliar dentro de los 30 minutos de administrado el producto, lo cual certifica su actividad colerética (Filip et al., 1996).

La aplicación diaria de enemas de extracto acuoso de *yerba mate* en ratas, demostró ejercer efectos protectores de la mucosa colónica sometida a situaciones de injuria por estrés oxidativo (Cunha *et al.*, 2011).

Actividad antioxidante: Diversos estudios determinaron que la *yerba mate* contiene flavonoides y polifenoles capaces de neutralizar la producción de radicales superóxido *in vitro* (Actis Goretta *et al.*, 2002; Desmarchelier y Ciccia, 1998; Haaf *et al.*, 2002; Van der Jagt *et al.*, 2002). En ese sentido el extracto acuoso de *yerba mate* inhibió la oxidación de lipoproteínas de baja densidad bajo inducción por cobre (Gugliucci, 1996), como así también la peroxidación lipídica enzimática y no enzimática en ratas, bajo inducción de sulfato ferroso y ascorbato con una IC₅₀ de 18 µg/ml y 28 µg/ml, respectivamente (Schinella *et al.*, 2000). Un estudio más reciente demostró que el extracto acuoso de yerba mate ejerce efectos protectores sobre la inducción de hemólisis en glóbulos rojos bajo inducción por peróxidos de hidrógeno. En su mecanismo de acción se evidenció el rol antioxidante que juegan la cafeína y el ácido clorogénico, y su participación en la producción de enzimas del tipo de las catalasas (Peralta *et al.*, 2012).

Los compuestos responsables de la actividad antioxidante serían los ácidos caféico, cafeoilquínico, dicafeoilquínico, feruloquínico, y rutina (hojas verdes), y además se detectó la presencia de los ácidos cafeoilshikímico y dicafeoilshikímico en hojas tostadas (Bastos *et al.*, 2007). Numerosos estudios posteriores confirmaron la actividad antioxidante *in vitro* (Berté *et al.*, 2011; Coentrão *et al.*, 2011; Colpo *et al.*, 2007; Leonard *et al.*, 2010; Schubert *et al.*, 2007). Un interesante trabajo reveló que la hidrólisis del extracto acuoso de las hojas de *yerba mate* biodisponibiliza y permite una mejor absorción de los componentes antioxidantes (Rivelli *et al.*, 2011). En base a los compuestos antioxidantes de la yerba mate se ha diseñado una bebida fermentada con *Lactobacillus acodophilus* como producto nutracéutico (Lima *et al.*, 2012). A nivel dermatológico, el suministro (oral) y aplicación (externa) de extractos acuosos de yerba mate y té verde a ratas, inhibió la toxicidad y el estrés oxidativo producto de la exposición a rayos UV (Barq *et al.*, 2013).

Actividad antimicrobiana: El extracto acuoso de yerba mate no demostró actividad antiviral contra los virus de la influenza A2, polio II y herpes simplex tipo II (May *et. al.*, 1978), en cambio los extractos orgánicos sí poseen actividad frente a las cepas herpes HSV-1, KOS y 29R (Müller *et al.*, 2007). Asimismo, diferentes fracciones del extracto crudo de las hojas de *yerba*

mate, en especial las que contienen las saponinas triterpenoides como la *matesaponina-1* junto al flavonoide *rutina* y los ácidos *cafeico* y *clorogénico*, demostraron efectos inhibitorios sobre *herpes simplex virus HSV-1* y *HSV-2* (Lückemeyer *et al.*, 2012).

Por su parte, el aceite esencial de la hoja mostró una actividad antimicrobiana leve a moderada en el fraccionamiento de cada uno de sus componentes, frente a la bacteria cariogénica *Streptococcus mutans* (Hamada y Slade, 1980). En cambio, el extracto acuoso de hojas de mate verde y mate tostado, ricos en *rutina* y ácido *cafeoilshikímico*, demostraron inhibir la enzima *glucosiltransferasa*, importante en el desarrollo de caries dental a través de su producción por parte de *S. mutans* (Battagim *et al.*, 2012). En un reciente estudio llevado a cabo sobre contaminantes alimentarios, se pudo comprobar que el extracto acuoso de yerba mate (40 mg/ml) inhibe la actividad de *Escherichia coli* O157:H7 en un medio de jugo de manzanas y pH 6 que permiten promover el crecimiento bacteriano (Burris *et al.*, 2012). De modo similar, el extracto etanólico demostró efectos inhibitorios frente a patógenos alimentarios como *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella Enteritidis*, a pH entre 7 y 8, y mostrando una CIM y CBM = 0.78 mg/ml (Prado Martín *et al.*, 2013). Respecto a derivados triterpénicos de las hojas de *yerba mate*, se pudo comprobar que tanto el ácido 19-alfa-hidroxiuscólico como el propio ácido ursólico presentan efectos inhibitorios frente a *Plasmodium falciparum*, agente de la malaria (Gnoatto *et al.*, 2005). A nivel micótico, el extracto acuoso de las hojas mostró actividad antifúngica frente a *Malassezia furfur* equivalente a 2.7 microg/ml de ketoconazol, lo cual sugiere que la *yerba mate* sería de utilidad en la formulación de champús y lociones contra la caspa y la seborrea (Filip *et al.*, 2010).

Oncología experimental: Se observó que extractos alcohólicos de hojas de yerba mate inhiben la proliferación de células HaCaT, SCC-61 y OSCC-3 y la actividad de las enzimas *topoisomerasa II* *in vitro*, aunque esta acción no sería debido a la presencia de polifenoles (González de Mejía *et al.*, 2005). También se observó un efecto antiproliferativo en células de cáncer de colon, gracias a una estimulación en los mecanismos de apoptosis, y en la cual podría jugar un rol importante el ácido ursólico (Puangphant *et al.*, 2011).

Otras acciones de interés: El alto contenido en calcio y hierro la hacen apropiada en casos de anemia y osteoporosis, respectivamente. A nivel metabólico, los polifenoles de *yerba mate* demostraron *in vitro* efectos antiglicación. Recordemos que la glicación

es un procedimiento por el cual se forman conductos o puentes no enzimáticos entre azúcares dicarbónilados y proteínas, siendo este uno de los mecanismos más importantes por los cuales se generan las complicaciones debidas a hiperglucemia en pacientes con diabetes (Lunceford y Gugliucci, 2005). Con respecto al sistema circulatorio, se determinó que el extracto atenúa la disfunción del miocardio provocada por isquemia y reperfusión en corazones aislados de ratas. Dicha cardio-protección estaría dada por una disminución del daño oxidativo mediante un mecanismo de producción de óxido nítrico (Schinella *et al.*, 2005).

A nivel sistema nervioso, el extracto hidroalcohólico demostró un efecto anti-Parkinsoniano y un incremento en la capacidad de aprendizaje a corto y largo plazo en un modelo experimental con ratones, probablemente gracias a la actividad antioxidante y a un efecto antagónico sobre los receptores adenosínicos A(2A) (Milioli *et al.*, 2007; Prediger *et al.*, 2008). Respecto al ácido dicafeoilquínico y sus derivados, así como a los flavonoides presentes en las hojas, los mismos demostraron inhibir la actividad de la elastasa en neutrófilos humanos (Xu *et al.*, 2009). En ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, el consumo de yerba mate produjo una reducción de marcadores inflamatorios, tales como IL-1 α , IL-6, y el factor FNT- α (Carmo *et al.*, 2013).

Por último, un ensayo clínico efectuado en 146 mujeres tomadoras de un litro de mate diario, a lo largo de 4 años, determinó los beneficios de la toma de esta infusión en el índice de densidad mineral ósea (IDM), arrojando un 9.7% más de IDM en columna lumbar y 6,2% en fémur, respecto al grupo control. La toma de mate se consideró el único factor importante diferencial (aparte del índice de masa corporal) que mostró una correlación directa con el IDM, lo cual sugiere efectos positivos de la yerba mate en la prevención de osteopenia y osteoporosis (Conforti *et al.*, 2012).

Toxicología - Efectos adversos

A dosis normales por lo general no presenta toxicidad o efectos adversos. Las altas dosis (observado en los tomadores habituales de *yerba mate*) pueden arrojar dificultades para conciliar el sueño, colitis, excitación nerviosa, gastritis y náuseas. Se estima la dosis letal en humanos para la *cafeína* en 10 g. La Asociación Americana de Medicina, por su parte, recomienda no tomar más de 300 mg de *cafeína* al día, es decir, entre tres y cuatro cafés o entre seis y ocho tazas de té.

Un estudio multitudinario efectuado en Uruguay arrojó 226 casos de cáncer de esófago a los cuales se los vinculó con un alto consumo en *yerba mate*. Si

bien no existen elementos suficientes aún para confirmar categóricamente dicha relación (se especula con la alta cantidad de *taninos* presentes, entre un 7-14%, la presencia de *benzopirenos*, *hidrocarburos aromáticos policíclicos* y/o la alta temperatura del agua utilizada), corresponde alertar sobre un relativo riesgo en esta patología (mayor en la mujer), sobre todo si el paciente consume también alcohol y tabaco (De Stefani *et al.*, 1988; Kamangar *et al.*, 2008; Pintos *et al.*, 1994; Vassallo *et al.*, 1985; Vieira *et al.*, 2010). Por ejemplo en Paraguay, donde la *yerba mate* se consume fría, las incidencias de tumores esofágicos es mucho más baja que en Uruguay. A su vez, la ingesta de altas cantidades de *yerba mate* parece tener relación con un mayor índice de carcinomas de riñón, vejiga y pulmón (Bates *et al.*, 2007; De Stefani *et al.*, 1996; 1998; 2007; 2008). Sin embargo, en dos relevamientos recientes de los estudios realizados en el campo de la oncología indican que hasta el momento no existe sustento sólido para relacionar el consumo de *mate* con la incidencia de ciertos tipos de cáncer (Dasanayake *et al.*, 2010; Loria *et al.*, 2009). Szymańska *et al.* (2010), en cambio, continúan sugiriendo una correlación entre el consumo de *mate* y la aparición de episodios de cáncer de esófago, según un relevamiento realizado en pacientes de cuatro centros de salud en la Argentina y Brasil.

Asimismo, algunos estudios indican que el extracto acuoso de *yerba mate* resulta genotóxico en cultivos de *Escherichia coli*, mutagénico sobre *Salmonella typhimurium* y generador de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos (Leitao y Braga, 1994). También se observaron signos de cito y genotoxicidad en linfocitos *in vitro* tanto en el extracto como en la *cafeína* aislada de las hojas (Wnuk *et al.*, 2009). De todo ello se desprende que el alto consumo de *yerba mate* puede ser un factor carcinogénico en tejidos de orofaringe y esófago (Fonseca *et al.*, 2000).

Por otro lado, en un estudio realizado en un hospital del sur de Brasil se observó que la prevalencia de consumo diario de *mate* no afectó el crecimiento intrauterino ni tampoco incrementó la tasa de nacimientos prematuros en mujeres gestantes (Santos *et al.*, 2005).

Respecto a la presencia de *alcaloides pirrolizidínicos* (los cuales están comprobados como hepatotóxicos), los mismos no alcanzan el suficiente tenor como para provocar lesiones en el hígado. Sin embargo, fue reportado un caso de hepatitis tóxica atribuible a la toma frecuente de *yerba mate*. Con referencia a siete casos documentados por intoxicación de tipo anticolinérgico ocurridos dos horas después de haber consumido una infusión denominada “Té de Paraguay”, los estudios de las muestras arrojaron que dicho producto no contenía *L. par-*

guariensis, a pesar que figuraba en el rótulo, sino una hierba sustituta contaminada con alcaloides como la *belladona* (Hsu *et al.*, 1995).

Un estudio de toxicidad aguda realizado con extractos secos de las hojas de *yerba mate* en ratas Wistar, con una dosis única de 2 g/kg administrada por vía intragástrica y monitoreo de 14 días, no produjo cambios clínicos en el comportamiento de los animales, no afectó la toma de líquidos, ni el peso corporal ni la sobrevida de los mismos. Los estudios macroscópicos de las vísceras más importantes no se vieron afectados. En cuanto a estudios de toxicidad subcrónica llevados a cabo en conejos, por administración oral de 2 g/kg de extracto de yerba mate durante 12 semanas, tampoco produjo cambios significativos en el comportamiento, peso corporal ni daños histopatológicos de los órganos más importantes. Los parámetros sanguíneos permanecieron sin alteraciones. En conclusión, los resultados obtenidos indican la seguridad de las tomas orales y subagudas de extractos secos de *yerba mate* (De Andrade *et al.*, 2012).

Contraindicaciones

El consumo excesivo de *yerba mate* debe ser evitado durante la etapa gestacional. En 1980 la FDA norteamericana luego de analizar múltiples estudios no halló ninguna relación entre el consumo de *cafeína* o productos que la contengan por parte de madres embarazadas y niños con bajo peso al nacer, acortamiento del período de gestación o malformaciones (Linn *et al.*, 1982). Sin embargo, esto se contradice con estudios epidemiológicos realizados en Uruguay con mujeres embarazadas, donde se encontró una elevada frecuencia de abortos espontáneos, bajo peso del recién nacido, muerte fetal y nacimientos prematuros en altas consumidoras de *yerba mate* (Pronczuk *et al.*, 1987). El pasaje a leche materna de la *cafeína* es mínimo, no alcanzando a provocar alteraciones en el lactante. Se recomienda no administrar *yerba mate* en pacientes con acidez gástrica ya que los aceites esenciales y la *cafeína* generarían trastornos gástricos. No obstante, el tenor de los aceites esenciales en la *yerba mate* es 40 veces menor al observado en el *café* y 500 veces menores a los del té.

Interacciones medicamentosas

La mayoría relacionadas con la presencia de *cafeína* en las infusiones de *yerba mate*. Los efectos de *clo-*

zapina pueden alterarse cuando se administra esta droga durante los primeros 40 minutos de haber ingerido *yerba mate* o productos que contengan *cafeína*. Asimismo, los efectos sedativos de las benzodiacepinas pueden disminuir con la toma de *yerba mate*. En administración conjunta con *fenilpropanolamina* puede generar incrementos de la presión arterial; de igual modo que su suministro con *β-bloqueantes* (*propanolol*, *metoprolol*) puede disminuir la actividad de estas drogas (Brinker, 1998).

En cuanto a los niveles de *litio*, los mismos pueden descender, mientras que la absorción y biodisponibilidad de la *aspirina* se incrementa en presencia de *cafeína*. Finalmente la administración de anticonceptivos orales, *cimetidina*, *verapamilo*, *disulfiram*, *fluconazol*, *metoxalen* y algunos antibióticos (*enoxacina*, *norfloxacina*, *ácido pipemídico*) inhiben el metabolismo y/o el clearance de *cafeína*, lo cual resulta en un incremento de los efectos estimulantes de la misma (Stockley, 1996).

Status legal

La *yerba mate* se encuentra inscripta en la Farmacopea Nacional Argentina, desde su primera Edición, Farmacopea Brasilera, British Herbal Pharmacopeia (1983-1996), Código Alimentario Argentino, Martindale (30th Ed.), Consejo Europeo (lista II), en el listado de hierbas aprobadas para uso humano por la Comisión "E" de Monografías de Alemania (indicado en fatiga psicofísica), en la Farmacopea Ayurvédica y en el listado de hierbas aprobadas como suplemento dietario por la FDA norteamericana. En Francia, los preparados en base a las hojas de *yerba mate* son aceptados como coadyuvantes de tratamientos de obesidad, para combatir la astenia y como diurético (Blumenthal *et al.*, 2000). El Ministerio de Sanidad de España contempla el uso medicinal de la *yerba mate* de acuerdo con el apartado A) del número 2 de la Orden Ministerial del 3 de octubre de 1973 (García González, 2000).

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: 2 g en 150 ml de agua.

Extracto Fluido: Relación 1: 1 en 25% de alcohol. Se administran 2-4 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 30 gotas 1-3 veces al día.

Referencias

- Acheson J, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jéquier E. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33: 989-997.
- Actis-Goretta L, Mackenzie G, Oteiza P, Fraga C. Comparative study on the antioxidant capacity of wines and other plant-derived beverages. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 279-283.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet.* 2001; 14: 243-250.
- Arçari D, Bartchewsky W, dos Santos T, Oliveira K, et al. Anti-inflammatory effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) ameliorate insulin resistance in mice with high fat diet-induced obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 335: 110-5.
- Arçari D, Bartchewsky W, dos Santos T, Oliveira K, et al. Antidiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17: 2127-33.
- Ashihara H. Purine metabolism and the biosynthesis of *caffeine* in mate leaves. *Phytochemistry.* 1993; 33: 1427-1430.
- Azarkevich E. Misiones: Técnicos de Japón descubren usos industriales de la *yerba mate*. *Diario Clarín.* 2 sept 1996; 62.
- Barg M, Rezin G, Leffa D, Balbinot F, Gomes L, Carvalho-Silva M, Vuolo F, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Streck E, Andrade V. Evaluation of the protective effect of *Ilex paraguariensis* and *Camellia sinensis* extracts on the prevention of oxidative damage caused by ultraviolet radiation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 37(1):195-201.
- Bastos D, Saldanha L, Catharino R, Sawaya A, Cunha I, Carvalho P, Eberlin M. Phenolic antioxidants identified by ESI-MS from Yerba maté (*Ilex paraguariensis*) and green tea (*Camellia sinensis*) extracts. *Molecules.* 2007; 12: 423-32.
- Bates M, Hoppenhayn C, Rey O, Moore L. Bladder cancer and mate consumption in Argentina: a case-control study. *Cancer Lett.* 2007; 246: 268-73.
- Battagim J, Souza V, Miyasaka N, Cunha I, et al. Comparative study of the effect of green and roasted water extracts of mate (*Ilex paraguariensis*) on glucosyltransferase activity of *Streptococcus mutans*. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2012; 27(2):232-40.
- Berté K, Beux M, Spada P, Salvador M, et al. Chemical composition and antioxidant activity of yerba-mate (*Ilex paraguariensis* A.St.-Hil., Aquifoliaceae) extract as obtained by spray drying. *J Agric Food Chem.* 2011; 59: 5523-7.
- Bertoni M, Prat Kricun S, Kanzig R, Cattaneo P. Hojas frescas de *Ilex paraguariensis* St. Hil. III. Influencia de las distintas etapas de proceso tradicional de elaboración de yerba mate (zapacado, secado, canchado y estacionamiento) sobre la composición de la hoja fresca del cion 44/75, cosecha 1988. An Asoc Quim Argentina. 1988; 80: 493-50.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, EEUU, 2000.
- Boaventura B, Di Pietro P, Stefanuto A, Klein G, et al. Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. *Nutrition.* 2012; 28(6):657-64.
- Borchardt R, Huber J. Catechol-O-methyltranferase: structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem.* 1975; 18: 120-122.
- Bracco D, Schutz Y. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol.* 1995; 269: 671-678.
- Bracesco N, Sanchez A, Contreras V, Menini T, Gugliucci . Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. *J Ethnopharmacol.* 2011; 136: 378-84.
- Bravo L, Mateos R, Sarriá B, Baeza G, Lecumberri E, Ramos S, Goya L. Hypcholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats. *Fitoterapia.* 2014; 92:219-29.
- Brinker F. Herbs Contraindications and Drug Interactions. 2 ed. Sandy, Oregon (EEUU): Eclectic Medical Pub, 1998.
- Clifford M, Ramírez Martínez J. Chlorogenic acids and purine alkaloids content of mate (*Ilex paraguariensis*). Leaf and Beverage. *Food Chem.* 1990; 35: 13-21.
- Burris K, Davidson P, Stewart C Jr, Zivanovic S, Harte F. Aqueous extracts of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) as a natural antimicrobial against *Escherichia coli* O157:H7 in a microbiological medium and pH 6.0 apple juice. *J Food Prot* 2012; 75(4): 753-7.
- Carmo L, Rogero M, Cortez M, Yamada M, Jacob P, Bastos D, Borelli P, Ambrósio Fock R. The Effects of Yerba Maté (*Ilex Paraguariensis*) consumption on IL-1, IL-6, TNF- α and IL-10 production by bone marrow cells in wistar rats fed a high-fat diet. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013; 83(1):26-35.
- Coentrao Pde A, Teixeira V, Netto A. Antioxidant activity of polyphenols from green and toasted mate tea. *Nat Prod Commun.* 2011; 6: 651-6.

- Cogoi L, López P, Ferraro G, Filip R. Análisis por HPLC de metilxantinas en frutos de *Ilex paraguariensis*. P-209. XVI Congreso Latinoamericano de Etnomedicina. La Plata, Argentina. 4-8 sept 2007.
- Colpo G, Trevisol F, Teixeira AM, Fachinetto R, et al. *Ilex paraguariensis* has antioxidant potential and attenuates haloperidol-induced orofacial dyskinesia and memory dysfunction in rats. Neurotox Res. 2007; 12: 171-80.
- Conforti A, Gallo M, Saraví F. Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) consumption is associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. Bone. 2012; 50(1): 9-13.
- Cunha F, Silva C, Almeida M, Lameiro T, et al. Reduction in oxidative stress levels in the colonic mucosa without fecal stream after the application of enemas containing aqueous *Ilex paraguariensis* extract. Acta Cir Bras. 2011; 26(4): 289-96.
- Dasanayake A, Silverman A, Warnakulasuriya S. Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2010; 46: 82-6.
- De Andrade F, de Albuquerque C, Maraschin M, da Silva E. Safety assessment of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) dried extract: results of acute and 90 days subchronic toxicity studies in rats and rabbits. Food Chem Toxicol. 2012; 50(2): 328-34.
- De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Ronco AL, Brennan P, Ferro G, Acosta G, Mendilaharsu M (2007) Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. BMC Cancer. 7:57.
- De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. Cancer Causes Control. 2008; 19: 1243-9.
- De Stefani E, Correa P, Oreggia F, Deneo-Pellegrini H, et al. Black tobacco, wine and mate in oropharyngeal cancer. A case control study from Uruguay. Rev Epidemiol Sante Publique. 1988; 36: 389-394.
- De Stefani E, Fierro L, Correa P, Fonham E, et al. Mate drinking and risk of lung cancer in males: a case-control study in Uruguay. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996; 5: 515-519.
- De Stefani E, Fierro L, Mendilaharsu M, Ronco A, et al. Meat intake, mate drinking and renal cell cancer in Uruguay: a case-control study. Br J Cancer. 1998; 78: 1239-1243.
- Desmarchelier C, Ciccia G. Antioxidantes de origen vegetal. Ciencia Hoy. 1998; 8: 32-41.
- Ferreira F, Güntner C, Suárez N, Vázquez A, Moyna P. Effect of *Ilex paraguariensis* St. Hil. saponins on cholesterol serum levels of rats. Fac. Química. Uruguay. WOCMAP II. Mendoza, Argentina, 1997.
- Filip R, Davicino R, Anesini C. Antifungal activity of the aqueous extract of *Ilex paraguariensis* against *Malassezia furfur*. Phytother Res. 2010; 24: 715-9.
- Filip R, Gorzalozany S, Alonso M, Ferraro G, Acevedo C. Estudio de la actividad colerética de especies sudamericanas del género *Ilex*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay, 1996.
- Filip R, López P, Giberti G, Coussio J, Ferraro G. Phenolic compounds in seven South American *Ilex* species. Fitoterapia. 2001; 72: 774-778.
- Fonseca C, Otto S, Paumgartten F, Leitao A. Non toxic, mutagenic and clastogenic activities of Mate-Chimarrão (*Ilex paraguariensis*). J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2000; 19: 333-346.
- García González M. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y productos naturales. Convenio Andrés Bello (Colombia): Cáceres A. (Ed). CYTED, 2000.
- Geissler C, Horton T. Double blind trial of herbal slimming pill. Lancet. 1986; 8504: 46.
- Giberti G. Los parientes silvestres de la yerba mate y el problema de la adulteración. Dominguezia. 1989; 7: 3-21.
- Giberti G. Paralelismos entre los *Ilex* usuales americanos: yerba mate, guayusa y casina. Ciencia e Investigación. Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias. 1993; 45: 38-41.
- Giberti G. Recursos fitogenéticos relacionados con el cultivo y explotación de la yerba mate en el Cono Sur de América. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Noviembre 1997. Abstract L-34.
- Gnoatto S, Dalla Vecchia L, Provensi G, Da Nascimento S et al. Synthesis and antimalarial activity of triterpenoid derivatives from *Ilex paraguariensis*. Montevideo, Uruguay. 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. 28 nov-2 dic 2005.
- González de Mejía E, Song YS, Ramirez-Mares MV, Kobayashi H. Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) tea on topoisomerase inhibition and oral carcinoma cell proliferation. J Agric Food Chem. 2005; 53: 1966-73.
- Gosmann G, Guillaume D, Taketa A, Schnkel E. Triterpenoid saponins from *I. paraguariensis*. J Nat Prod. 1995; 58: 438-441.
- Gosmann G, Barlette A, Dhamer T, Arçari D, et al. Phenolic Compounds from Maté (*Ilex paraguariensis*) Inhibit Adipogenesis in 3T3-L1 Preadipocytes. Plant Foods Hum Nutr. 2012; 67(2):156-61.
- Gorzalczany S, Filip R, Alonso M, Mino J, et al. Choleretic effect and intestinal propulsion of mate (*Ilex paraguariensis*) and its substitutes or adulterants. J Ethnopharmacol. 2001; 75: 291-294.
- Gugliucci A. Antioxidant effects of *Ilex paraguariensis*: induction of decreased oxidability of human LDL *in vivo*.

- Biochem Biophys Res Commun. 1996; 224: 338-344.
- Gupta M (Ed.). 270 plantas medicinales iberoamericanas. Convenio Andrés Bello (Colombia): CYTED. UNESCO, 1995.
 - Haaf M, Fisch K, Knöss W. Nutritional elements and antioxidative properties of mate (*Ilex paraguariensis*). 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster B-180. Barcelona, España. 8-12 sept 2002.
 - Hamada S, Slade H. Biology, immunology and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. Microbiol Rev. 1980; 44: 331-384.
 - Hsu C, Leo P, Shastry D, Meggs W, et al. Anticholinergic poisoning associated with herbal tea. Arch Intern Med. 1995; 155: 2245-2248.
 - Hussein G, Matsuda H, Nakamura S, Hamao M, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) promotes satiety and body weight lowering in mice: involvement of glucagon-like peptide-1. Biol Pharm Bull 2011a; 34(12):1849-55.
 - Hussein G, Matsuda H, Nakamura S, Akiyama T, et al. Protective and ameliorative effects of maté (*Ilex paraguariensis*) on metabolic syndrome in TSOD mice. Phytomedicine. 2011b; 19(1): 88-97.
 - Kamangar F, Schantz M, Abnet C, Fagundes R, Dawsey S. High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mate drinks. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 1262-8.
 - Kang Y, Lee H, Kim J, Moon D, et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. Lab Anim Res. 2012; 28(1): 23-9.
 - Kawakami I, Kobayashi A. Volatile constituents of green mate and roasted mate. J Agric Food Chem. 1991; 39: 1275-1279.
 - Klein G, Stefanuto A, Boaventura B, de Morais E, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. J Am Coll Nutr. 2011; 30(5): 320-32.
 - Kraemer K, Taketa A, Schenkel E, Gosmann G, Guillaume D. Matesaponin 5, a highly polar saponin from *Ilex paraguariensis*. Phytochemistry. 1996; 42: 1119-1122.
 - Leitao A, Braga R. Mutagenic and genotoxic effects of mate (*Ilex paraguariensis*) in prokaryotic organisms. Braz J Med Biol Res. 1994; 27: 1517-1525.
 - Leonard S, Hogans V, Coppes-Petricorena Z, Peer C, et al. Analysis of free-radical scavenging of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) using electron spin resonance and radical-induced DNA damage. J Food Sci. 2010; 75: C14-20.
 - Lima I, De Dea Lindner J, Soccol V, Parada J, Soccol C. Development of an Innovative Nutraceutical Fermented Beverage from Herbal Mate (*Ilex paraguariensis* A.St.-Hil.) Extract. Int J Mol Sci. 2012; 13(1):788-800.
 - Linn S, Schoenbaum S, Monson R. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy. N England J Med. 1982; 306: 141-145.
 - Loria D, Barrios E, Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. Rev Panam Salud Publica. 2009; 25: 530-9.
 - Lückemeyer D, Müller V, Moritz M, Stoco P, et al. Effects of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. (yerba mate) on herpes simplex virus types 1 and 2 replication. Phytother Res. 2012; 26(4): 535-40.
 - Lunceford N, Gugliucci A. *Ilex paraguariensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. Fitoterapia. 2005; 76 (5): 419-27.
 - Martinet A, Hostettmann K, Schutz Y. Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. Phytomedicine. 1999; 6: 231-238.
 - Martins F, Noso T, Porto V, Curiel A, et al. Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. Obesity (Silver Spring). 2010; 18: 42-7.
 - Martos J. Director de Yerba Mate de la Provincia de Misiones. Comunicado de prensa. 1996.
 - May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. Arzneim. Forsch. 1978; 28: 1-7.
 - Milioli E, Cologni P, Santos C, Marcos T, et al. Effect of acute administration of hydroalcohol extract of *Ilex paraguariensis* St Hilaire (Aquifoliaceae) in animal models of Parkinson's disease. Phytother Res. 2007; 21: 771-6.
 - Moreau F. Alcaloides y plantas alcaloideas. Barcelona: Oikos-Tau, 1973.
 - Müller V, Chávez J, Reginatto F, Zucolotto S, et al. Evaluation of antiviral activity of South American plant extracts against herpes simplex virus type 1 and rabies virus. Phytother Res. 2007; 21: 970-4.
 - Muscillo Baisch A, Johnston K, Paganini Stein F. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of aqueous extracts of *Ilex paraguariensis* on mesenteric arterial bed of rats. J Ethnopharmacol. 1998; 60: 133-139.
 - Oakenfull D. Aggregation of saponins and bile acids in aqueous solution. Austr J Chem. 1986; 39: 1671-1683.
 - Pang J, Choi Y, Park T. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. Arch Biochem Biophys. 2008; 476: 178-85.
 - Paroul N, Buogo de Jesús G, Atti Serafini L, Moyna P, Cancian R. Essential oils from two different populations of *Ilex paraguariensis*. Trabajo presentado en el 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 may 2002.

- Pausse H *et al.* Acta Farmacéutica Bonaerense. May-agosto 1991; 10: 73-77.
- Peralta I, Cogoi L, Filip R, Anesini C. Prevention of Hydrogen Peroxide-Induced Red Blood Cells Lysis by *Ilex paraguariensis* Aqueous Extract: Participation of Phenolic and Xanthine Compounds. *Phytother Res.* Apr 18 2012. doi: 10.1002/ptr.4700 [Epub ahead of print].
- Pintos J, Franco E, Oliveira B, Kowalski L, *et al.* Mate, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil. *Epidemiology.* 1994; 5: 583-590.
- Prado Martin J, Porto E, de Alencar S, da Glória E, Corrêa C, Ribeiro Cabral I. Antimicrobial activity of yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) against food pathogens. *Rev Argent Microbiol.* 2013; 45(2):93-8.
- Prediger R, Fernandes M, Rial D, Wopereis S, *et al.* Effects of acute administration of the hydroalcoholic extract of mate tea leaves (*Ilex paraguariensis*) in animal models of learning and memory. *J Ethnopharmacol.* 2008; 120: 465-73.
- Pronczuk J, Laborde A, Heuhs L, Moyna P, *et al.* Mate drinking: another source of caffeine. *Vet Hum Toxicol.* 1987; 29: 70-71.
- Puangpraphant S, Berhow M, Vermillion K, Potts G, Gonzalez de Mejia E. Dicaffeoylquinic acids in Yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hilaire) inhibit NF-κB nucleus translocation in macrophages and induce apoptosis by activating caspases-8 and -3 in human colon cancer cells. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: 1509-22.
- Ricco R, Giberti G, Wagner M, Gurni A. Morfología y fitoquímica de dos especies de la subsección *Laxae Loes.* del género *Ilex* (*Aquifolaceae*). VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Montevideo, Uruguay, 1996.
- Rivelli D, Almeida R, Ropke C, Barros S. Hydrolysis influence on phytochemical composition, antioxidant activity, plasma concentration, and tissue distribution of hydroethanolic *Ilex paraguariensis* extract components. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(16): 8901-7.
- Sagesaka H, Sugiura T. Saponins of tea extract as antiobesity agent. Japanese Patent: 0850.494. *Chem Abstr.* 1996; 124: 279.
- Santos I, Matijasevich A, Valle N. Mate drinking during pregnancy and risk of preterm and small for gestational age birth. *J Nutr.* 2005; 135: 1120-3.
- Schenkel E, Montanha J, Gosman G. Triterpene saponins from mate, *Ilex paraguariensis*. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 405: 47-56.
- Schenkel E. Saponins and methylxantines from maté (*Ilex paraguariensis*). 1º Congreso de Fitoterápicos del Mercosur. Montevideo, Uruguay. 28 nov-2 dic 2005.
- Schinella G, Fantinelli J, Mosca S. Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Nutr.* 2005; 24: 360-6.
- Schinella G, Troiani G, Dávila V, Buschiazzo P, Tournier H. Antioxidant effects of an aqueous extract of *Ilex paraguariensis*. *Biochem. Biophys. Res Comm.* 2000; 259: 357-360.
- Schubert A, Pereira D, Zanin F, Alves S, *et al.* Comparison of antioxidant activities and total polyphenolic and methylxanthine contents between the unripe fruit and leaves of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. *Pharmazie.* 2007; 62: 876-80.
- Stockley I. *Drug Interactions.* 4 ed. London: Pharmaceutical Press, 1996.
- Szymańska K, Matos E, Hung R, Wünsch-Filho V, *et al.* Drinking of maté and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010; 21: 1799-806.
- Van der Jagt T, Ghattas R, Van der Jagt D, Crossey M, Glew R. Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plants of New Mexico. *Life Sciences.* 2002; 70: 1035-1040.
- Vassallo A, Correa P, De Stefani E, Cendan M, *et al.* Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1985; 75: 1005-1009.
- Vázquez A, Moyna P. Studies on mate drinking. *J Ethnopharmacol.* 1986; 18: 267-272.
- Vera García R, Basualdo I, Peralta I, de Herebia M, Caballero S. Minerals content of Paraguayan yerba mate (*Ilex paraguariensis*). *Arch Latinoam Nutr.* 1997; 47: 77-80.
- Vieira M, Maraschin M, Rovaris A, Amboni R, *et al.* Occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons throughout the processing stages of erva-mate (*Ilex paraguariensis*). *Food Addit. Contam. Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2010; 27: 776-82.
- Wilson E, Rondina R, Coussio J. Valoración de las xantinas presentes en el mate cocido al estilo rioplatense. *Rev Farmacia.* 1981; 124: 41-56.
- Wnuk M, Lewinska A, Oklejewicz B, Bugno M, *et al.* Evaluation of the cyto- and genotoxic activity of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in human lymphocytes *in vitro*. *Mutat Res.* 2009; 679 (1-2): 18-23.
- Xu G, Kim Y, Choo S, Ryoo I, *et al.* Chemical constituents from the leaves of *Ilex paraguariensis* inhibit human neutrophil elastase. *Arch Pharm Res.* 2009; 32: 1215-20.

Yerba meona

Nombre Científico: *Euphorbia serpens* H.B.K.

Sinonimia: *Chamaesyce serpens* (Kunth) Small.; *Euphorbia serpyllifolia* Pers.

Familia: Euphorbiaceae.

Nombres populares:

Español: *yerba meona*, *yerba de la golondrina*, *yerba de la virgen*, *meona*, *yerba de la paloma*, *lecheteras*, *lechera*.

Inglés: *roundleaf spurge*, *serpent euphorbia*.

Otros: *caá-cambuy*, *caá-ambuí*, *tupaci-cambuy* (guaraní), *tupa-sig-cambú*, *aaré*, *kapindéi* (toba).



Resumen

La yerba meona (*Euphorbia serpens* – Euforbiáceas) es una planta tradicionalmente empleada como diurética. Existen muy pocas referencias farmacológicas para esta especie. Sin embargo, el hallazgo de ésteres terpénicos del forbol en varias especies del género indica cierta peligrosidad en su empleo, dado el carácter carcinogénico de estos compuestos.

Summary

Roundleaf spurge (Euphorbia serpens – Euphorbiaceae) is traditionally used as a diuretic agent. There is very little pharmacological information for this species. However, the presence of terpenic phorbol esters in several species of the genus suggests that the use of *E. serpens* could be dangerous, mostly due to the carcinogenic nature of these compounds.

Descripción botánica

Hierba postrada, perenne, con ramificaciones alternadas y nudos radicantes; cotiledones oblanceolados, con lámina de 3-3,5 mm por 1,5 mm; hojas opuestas, obovadas a oblanceoladas, de bordes enteros, desigualmente cordadas en la base, cortamente pecioladas, de hasta 6 mm de largo, con látex, ápice obtuso, nervadura central poco visible. Flores pequeñas, dispuestas en inflorescencias axilares, brevemente pediceladas. Fruto capsular, ovoidal, de hasta 2 mm. de longitud, con semillas ovoides y lisas. Florece entre el verano y principio de otoño. (Lahitte et al., 1998).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Euforbiáceas presenta más de 300 géneros y 5.000 especies. El género *Euphorbia* contiene alrededor de 1.600 especies distribuidas principalmente en América y África. La *yerba meona* se extiende desde Estados Unidos (Georgia) hasta la Argentina (Cuyo, Centro, Nordeste y Río Negro) y Uruguay. Es muy común al pie de muros, jardines, huertas, bordes o baldosas de aceras. Ha sido introducida en Europa en la península Ibérica (Cabrera, 1967; Marzocca, 1997).

Parte utilizada

Planta entera.

Adulterantes

Como diurética en Argentina muchas veces se la ha sustituido por la *arenaria roja* (*Spergularia rubra* (L.) J. et C. Presl.). Amorín (1976) indica que en los casos en que la planta corra peligro de extinción puede justificarse la sustitución informada. En Uruguay se le asigna el mismo nombre a *Chamaescyce ovalifolia* (Engelm. ex Klotz & Garcke) Croizat (Alonso Paz et al., 1992). En un trabajo donde se analizaron nueve muestras (6 mezclas diuréticas y 3 monodrogas) bajo el nombre de *yerba meona* en distintos comercios de Buenos Aires incluyendo farmacias, dietéticas y herboristerías, se hallaron 6 especies del género *Amaranthus* (posiblemente por su similitud morfológica): *A. muricatus* (Moq.) Hieron., *A. viridis* L., *A. crispus* (Lesp. & Thévenau) Terracc., *A. persimilis* Hunz., *A. quitensis* Kunth y *A. standleyanus* Parodi ex Covas; siendo las tres primeras las más empleadas. En 3 muestras se utilizó el nombre de *arenaria* como sinónimo de *yerba meona*, en las cuales también se observaron sustituciones (Sánchez, 2002).

Historia

El término genérico *Euphorbia* es el antiguo nombre griego con el que se bautizó a las especies de la familia Euforbiáceas, probablemente en honor al médico Euphorbus que atendía al rey de Mauritania. (Lahitte *et al.*, 1998). El nombre inglés *roundleaf spurge* hace mención a las características redondeadas de la hoja (*roundleaf*) y su contenido en látex (*spurge*). En tanto el término *serpens* hace referencia a su uso tradicional contra las mordeduras de víboras. Hieronymus en 1882 mencionó sus propiedades diuréticas (hojas), antiverrucosas y antiherpéticas (látex); en tanto el Dr. Di Lullo en 1929 la recomendaba como antiedematoso (Marzocca, 1997).

Usos etnomedicinales

Se emplea la planta entera o sus partes aéreas como diurético, incluso agregándose en el agua del mate; el látex como antitumoral, purgante drástico y en uso externo contra enfermedades o problemas de la piel (callos, verrugas, herpes, tatuajes). (Alonso Paz *et al.*, 1992; Pérez de Nucci, 1988; Ratera y Ratera, 1980). Los Tobas empleaban el látex para marcar o tatuar la piel (Martínez Crovetto, 1981). La decocción caliente es recomendada como purgante, en tanto la decocción fría para dolores renales. La infusión de las hojas también es recomendada como emenagoga y galactógena (Lahitte *et al.*, 1998).

Distintas comunidades indígenas de la Argentina le asignan propiedades antitóxicas contra la mordedura de serpientes. En Paraguay, las mujeres Guaraníes la emplean en forma de decocción como contraceptivo, mientras que los Maká lo utilizan contra el herpes (Arenas, 1981). Asimismo, la decocción o infusión (con mate) de la planta entera se recomienda contra trastornos hepáticos. Con el mismo fin, tanto sus raíces como su parte aérea suelen agregarse al tereré (Scarpa, 2001). En Perú se usa en medicina casera como diurética y depurativa (Soukup, 1986).

Composición química

Partes aéreas: Se describe la presencia de *fenoles*, *flavonoides*, *cianidinas*, *taninos* y *saponinas*. El látex contiene diterpenos (*tiglianios*, *ingenanos*, *dafnanos*), *resinas*, *caucho* y *taninos* (Alonso Paz *et al.*, 1992; Bandoni, 1976; Evans y Kinghorn, 1977; Pacheco, 1977). Es importante destacar que algunas especies del género contienen aceites totales (llamados hidrocarburos o biocrudo) los cuales constituyen hasta un 30 % del peso seco. En *E. serpens* se hallaron *n-alcanos* homólogos de la serie C21-C35. Los constituyentes principales fueron *n-heptaeicosano* (*n-C27*), *n-nonaicosano* (*n-C29*) y *n-hentriacontano* (*n-C31*). (Bittner *et al.*, 2001).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Hasta el momento son muy escasos los estudios farmacológicos realizados con esta especie. Se ha demostrado experimentalmente la actividad diurética de sus partes aéreas (Cheruse *et al.*, 1983). Estudios antimicrobianos también confirmaron que los extractos hidroalcohólicos de las partes aéreas poseen actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Serratia lutea*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (Bhakuni *et al.*, 1974). Un ensayo *in vitro* del extracto hidroalcohólico no arrojó actividad antitumoral en los modelos de carcinoma nasofaríngeo humano y leucemia linfocítica de ratón (Bhakuni *et al.*, 1976).

Toxicología - Efectos adversos

Cabe señalar que varias Euforbiáceas contienen ésteres terpénicos del *forbol*, que son conocidos promotores de cáncer de piel. Al respecto, el *forbol* es un polialcohol diterpéneo derivado del esqueleto básico tetracíclico denominado *tigliano*, y precursor de compuestos promotores de tumores que fueron aislados en el aceite de *Croton* (Bittner *et al.*, 2001). En su forma libre el *forbol* no es tóxico; sin embargo muchos de sus poliésteres, particularmente los 12, 13-disustituidos, presentan propiedades irritantes y son reconocidos procarcinogénicos (Evans y Kinghorn, 1977; Hecker, 1968; Kinghorn, 1981). Paradójicamente, algunos de estos compuestos, como el 12-*tiglato*-14-decanoato-*forbol*, también presentan actividad antileucémica (Kupchan *et al.*, 1976). También se aislaron e identificaron varios diterpenos relacionados en distintas especies de la familia, y especialmente del género *Euphorbia*, que al igual que el género *Croton*, ha sido ampliamente estudiado (Kinghorn, 1981; Pacheco *et al.*, 1977). Algunos de estos compuestos también demostraron ser promotores de tumores (Risk *et al.*, 1986).

Contraindicaciones

Atento la falta de estudios de inocuidad de esta especie durante el embarazo y la lactancia, no se aconseja su suministro en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Infusión: Partes aéreas al 1% (Alonso Paz *et al.*, 1992). Valeta (1955) recomendaba la infusión de hojas y tallos a razón de 2,5 g/taza.

Látex: En aplicación tópica únicamente.

Referencias

- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. *Yuyos. Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Amorín J. Estado actual de la herboristería en Argentina, y normas preliminares que regulen su funcionamiento. Conferencia. Inst. Nacional de Farmacología y Bromatología. Buenos Aires. 21 oct 1976.
- Arenas P. Etnobotánica lengua - Maskoy. Buenos Aires: FECIC. 1981; 1: 358
- Bandoni A. Survey of Argentine Medicinal Plants. Folklore and Phytochemical Screening. II. Econ Bot. 1976; 30: 161.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean Plants for Antimicrobial Activity. Lloydia. 1974; 37.
- Bhakuni D, Bittner M, Marticorena C, Silva M, et al. Screening of Chilean Plants for Anticancer Activity I. Lloydia. 1976; 39.
- Bittner M, Alarcón J, Aqueveque P, Becerra J, et al. Estudio químico de especies de la familia Euphorbiaceae en Chile. Bol Soc Chil Quím. 2001; 46: 4.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. IV. Oxalidáceas a umbelíferas. Buenos Aires: INTA, 1967.
- Cheruse J, Baldini O, Blanch L. Ensayo farmacodinámico de *Euphorbia serpens*. Acta Farm Bonaerense 1983; 2: 19-22.
- Evans F, Kinghorn D. A comparative phytochemical study of the diterpenes of some species of the genera *Euphorbia* and *Elaeophorbia* (Euphorbiaceae). Bot J Linn Soc. 1977; 74, 93.
- Hecker E. Carcinogenic principles from the seed oil of *Croton tiglium* and from other Euphorbiaceae. Cancer Res. 1968; 28: 2338-2349.
- Kinghorn A. Carcinogenic irritant Euphorbiaceae. En: Kinghorn AD (Ed.). Toxic plants. New York: Columbia University, 1981; 137-139.
- Kupchan S, Nelida I, Branfman A, Dailey R Jr, Fei B. Antileukemic principles isolated from Euphorbiaceae plants. Science. 1976; 191: 571-572.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Martínez Crovetto R. *Plantas Utilizadas en Medicina en el N.O. de Corrientes*. Tucumán (Argentina): Ministerio de Cultura y Educación. Fundación Miguel Lillo, 1981.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina (Indígenas y exóticas). Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Pacheco P, Chiang M, Marticorena C, Silva M. Química de las plantas chilenas usadas en medicina popular. Concepción: Ed. Universidad de Concepción, 1977.
- Pérez de Nucci A. La medicina tradicional del Noroeste argentino. Buenos Aires: Ed. del Sol, 1988.
- Ratera E, Ratera M. Plantas de la Flora argentina empleadas en medicina popular. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1980.
- Risk A, El Missiry M. New diterpenoid constituents of Euphorbiaceae and Thymelaceae. En: Evans FJ (Ed.). Naturally Ocuring Phorbol Esters. Boca Ratón (FL): CRC Press, 1986; 107-138.
- Sánchez D. Species commercialised under the common name of «yerba meona». XXIX Jornadas Argentinas de Botánica & XV Reunión Anual de la Sociedad Botánica de Chile 2002. Abstrac P-141.
- Scarpa G. Plantas medicinales empleadas contra trastornos digestivos en la medicina tradicional criolla del Chaco noroccidental. 2001. <http://www.dominguezia.org.ar/volumen/articulos/18-4.pdf>
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana. Lima: Colegio Salesiano, 1986.
- Valeta A. Botánica práctica. Plantas medicinales. 6 ed. Montevideo: Higiene y Salud, 1955.

Yerba tostada

Nombre Científico: *Boerhaavia diffusa* L.

Sinonimia: *B. paniculata* L.; *B. caribea* Jacq., *B. coccinea* Mill., *B. hirsuta* Willd., *B. paniculata* L.C. Richard; *B. viscosa* Lag. et Rodr

Familia: Nictaginaceae.

Nombres populares:

Español: *yerba tostada*, *tutona*, *yerba tutón* (Argentina), *mata pavo*, *tostón*, *pendejo de perro* (Cuba), *pega-pega* (Venezuela), *yerba de perro* (Puerto Rico), *mantarico*, *sacha verdolaga* (resto de Sudamérica).

Inglés: *hog weed*, *pig weed*, *spreading hogweed*.

Otros: *punarvana* (India), *patagone* (Antillas francesas), *patagon* (Martinica), *spreading hog-weed* (Antillas-Inglesas), *santhi* (India), *etiponla* (Nigeria).



Resumen

Boerhaavia diffusa (Nictaginaceae) se encuentra en regiones de clima tropical y subtropical. En India y Brasil es indígena, mientras que en Paraguay y Argentina tiene una amplia distribución. De usos medicinales múltiples, las principales actividades reconocidas para la yerba tostada están centradas en su capacidad hepatoprotectora, antiparasitaria, diurética, hipoglucemiente y analgésica.

Summary

Boerhaavia diffusa (Nyctaginaceae) can be found in tropical and subtropical regions. Considered indigenous in India and Brazil, it is also widespread throughout Paraguay and Argentina. Several medicinal uses have been attributed to hog weed, although pharmacological research has mainly focused on its hepatoprotective, antiparasitic, diuretic, hypoglycaemic and analgesic properties.

Descripción botánica

Hierba perenne caracterizada por presentar una altura de 0.70 - 1 metro; tallos decumbentes, pelos glandulares con secreción adhesiva; hojas suborbiculares, discolores, aovadas a romboidales, de márgenes ondulados, con una longitud de 2-5 cm.; flores en cabezuelas formando cimas y agrupadas en pseudopanículas laxas, periantio rojo-purpúreo. El fruto es ovoidal y mide entre 2.5 y 3 mm. Con semillas ovoides en su interior color castaño claro. La floración y fructificación ocurre en verano (Marzocca, 1997)

Distribución geográfica - Ecología

Se encuentra en regiones de clima tropical y subtropical. En India y Brasil es indígena, pudiéndose observar a lo largo de carreteras, bosques y en las cercanías de ciudades como San Pablo, Río de Janeiro y Minas Gerais. En Paraguay tiene una amplia distribución al igual que en Argentina donde se extiende en la región del Noroeste, Mesopotamia, Cuyo y Río de la Plata. Puede encontrarse en cultivos de *mandioca*, *tabaco*, *batata*, etc. Emplea generalmente suelos arenosos y removidos (Alonso, 2004).

Agrotecnología del cultivo

Por ser considerada una maleza no se desarrolló el cultivo de esta especie. Los estudios agrícolas realizados en esta planta han sido encaminados a su eliminación, analizando el poder de germinación de las semillas bajo determinadas condiciones ecológicas, el grado de infestación de los terrenos y la evaluación química del control de malezas antes y después del tratamiento con herbicidas. Esta especie se ha visto afectada por nemátodos (*Meloidogyne spp.*) en plantaciones de guayabo en la provincia de La Habana, en Cuba y cambios bioquímicos en las hojas infestadas por el moho blanco (Castro Méndez *et al.*, 2001).

Parte utilizada

Raíz principalmente y de manera secundaria la planta entera.

Historia

Es una planta muy reputada en Brasil, empleándose desde antiguo para tratar problemas hepáticos, cálculos renales y como diurética. Asimismo, tiene una alta tradición de uso en Medicina Ayurvédica, en

especial como antiparasitaria. Los indios Tobas (Argentina) fabricaban una bebida con esta planta para tratar las neumonías. En el siglo XVII Marcgrave hizo una descripción botánica e indicó que los indígenas en Brasil empleaban la raíz como antídoto de los tóxicos presentes en hojas y flores. Hyeronimus en 1882 señaló respecto a esta planta propiedades diuréticas, eméticas, purgantes y como alexifármaco.

Usos etnomedicinales

En América del Sur el uso medicinal de la *yerba tostada* se encuentra bastante difundido. Por ejemplo, en Brasil es considerada como una excelente planta para tratar enfermedades hepáticas incluyendo ictericia y hepatitis. Otros usos populares tanto en India como en Brasil están referidos a actividad antihelmíntica, anticonvulsivante, antifibrinolítica, antimicrobiana, antiinflamatoria, antiespasmódica, diurética, eliminadora de cálculos, hipotensora, colagoga, laxante, galactogoga y vermífuga. En menor medida para tratar Beri Beri, albuminuria, nefritis, hemorragias durante el parto, y blenorragias (Ali, 1999; Di Stasi *et al.*, 2002).

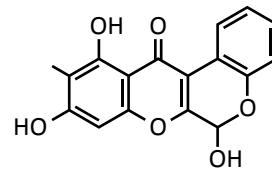
En Argentina emplean la raíz como comestible, colagoga, diurética (al igual que los tallos foliáceos), refrescante y purgante. En Paraguay como refrescante y energizante, soliéndose incorporar las raíces machacadas en el mate *tereré* (Marzocca, 1997). En Venezuela emplean la decocción de la raíz para detener las hemorragias. En Cuba, en las provincias de La Habana y en Camagüey se emplea como depurativa (Roig, 1984).

Con respecto a otras regiones del mundo, vale la pena destacar que en medicina veterinaria de la India hacen una pasta mezclada con vinagre para ser colocada como emplasto en casos de absesos de piel (Ali, 1999). En Martinica emplean la hoja de *B. diffusa* en decocción para realizar gárgaras en casos de faringitas y anginas. En tanto la decocción o el jugo de las hojas es recomendada como analgésica y antiinflamatoria. Existe la creencia en esta isla que el consumo de esta planta puede *regenerar el tejido renal*. En Guatemala se emplea para tratar erisipela y parásitos (Germosén Robineau, 1996). En Irán se le atribuyen propiedades antiflatulentas, expectorantes, antirreumáticas, diuréticas, antiblenorrágicas, orexígenas, hepatoprotectoras y antipruriginosas. En Nigeria se emplea en asma, epilepsia, como expectorante, vermífugo, febrífugo y laxante. Las raíces son utilizadas en la prevención y tratamiento de desórdenes convulsivos en bebés. En el oeste de África le atribuyen propiedades abortivas, afrodisíacas y antidismenorreicas (Alonso, 2004; Mudgal, 1975; Ojewele *et al.*, 1985).

Constitución química

Tallos: Sobresalen la furanoxantona *boerhavina* y el ácido *boerhávico* (tallos verdes) (Roig, 1988).

Raíz: El máximo contenido en alcaloides (2%) se halla en plantas de 3 años de edad, destacando el alcaloide *punarnavina* (Lami *et al.*, 1991; Shrivastava *et al.*, 1995; Saraswati *et al.*, 2013). También se identificaron esteroles (β -sitosterol, campesterol), esteroides (Musana *et al.*, 1986), los rotenoides: *boeravinonas A, B* (Kadota *et al.*, 1989; Bhope *et al.*, 2012; Bairwa *et al.*, 2013), *D, E* y *F* (Lami *et al.*, 1991b), *boerhavina = dihidroisonfuranoxantona* (Ahmed *et al.* 1961), *fitoedicsonas* (Suri *et al.*, 1982), *C-metilflavona* (Gupta, 1984) y al nucleósido purínico *hipoxantina-9-1-arabinofuranósido* (Ojewole, 1985) y los lignanos: *liriodendrina* y *siringaresinol- β -D-glucósido* (Lami *et al.*, 1991a). Otros componentes mencionados son los aminoácidos (*alanina*, ácido *aspártico*, *leucina*, *metionina*, *prolina*, *hidroxiprolina*, *serina*, *tirosina*, *valina*, *treonina*, *glicina*) así como *lipopolisacáridos*, ácido *ursólico*, *liriodendrina*, ácido *esteárico*, ácido *heptadecílico*, etc. (Garg *et al.*, 1978; 1980).



boeravinona B

Hojas: También se analizó la presencia de ácidos orgánicos encontrándose ácido *oxálico*, *cetoglutárico*, *pirúvico*, *quínico* y *fumárico*. También flavonoides y un ácido fenólico sin identificar (Pereira *et al.*, 2009).

Semillas: ácidos grasos y *alantoína*.

Aceite esencial: El único estudio realizado hasta el momento indica la presencia de *terpenos*, *fenilpropanoides*, *compuestos indólicos*, y *norisoprenoides* entre otros (Pereira *et al.*, 2009).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Las principales actividades reconocidas para esta especie están centradas en su capacidad hepatoprotectora, antiparasitaria, diurética y analgésica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad analgésica - antiinflamatoria: Un estudio para la comprobación de actividad analgésica del jugo de las hojas administrado a ratas (1000 mg/k) en mo-

delos de hiperalgesia con *ácido acético* y platillo caliente, demostró una actividad antinociceptiva cercana al 50% de la obtenida con 200 mg/k de *dipirona* en el test con *ácido acético*. También resultó similar a la observada para la *morfina* (evaluado como incremento del tiempo de latencia) en el test del platillo caliente. El mecanismo de acción estaría relacionado con la unión por parte de los principios activos presentes en el jugo de las hojas a los receptores opioides, ya que cuando se administra previamente *naloxona* existe un bloqueo del efecto analgésico tanto de *morfina* como del jugo de las hojas y no así con la decocción de las mismas. En cuanto a actividad antiinflamatoria en edema de plantar de ratas inducido por *caragenina*, no se observaron efectos para ninguna de las dos muestras estudiadas (Hiruma Lima et al., 2000). La boeravinona B exhibió una significativa actividad antiinflamatoria (56.6% empleando 50 mg/kg) en el modelo de edema de pata de rata inducido por caragenina. Otros rotenoides extraídos del extracto metanólico, exhibieron también actividad antiinflamatoria por medio de inhibición *in vitro* de las actividades de las COX-1 y COX-2 (Bairwa et al., 2013).

Actividad diurética - antilitiásica: A mediados de la década del 50' comenzaron a realizarse las primeras investigaciones en esta área. La administración de dosis bajas (entre 10 mg/k y 300 mg/k) de extractos de raíz de *B. diffusa* produjeron un fuerte efecto diurético, en tanto dosis más altas ($> 300 \text{ mg/k}$) generaron un efecto contrario, es decir, reducción del flujo urinario (Chowdhury et al., 1955). Dosis bajas de 10 mg/k lograron un incremento del 100% del flujo urinario total diario en animales y humanos (Mudgal, 1975; Mishra et al., 1980). El mecanismo de acción radicaría en que la planta promueve una mayor llegada de flujo a los glomérulos renales, lo que se conoce como efecto acuarético (Hansen et al., 1995).

Diferentes estudios determinaron la utilidad de esta especie en la eliminación de pequeños cristales y litos del árbol urinario. Un estudio reciente dio cuenta que el extracto acuoso de la raíz de *B. diffusa* protege del estrés oxidativo a nivel renal generado por la presencia de oxalatos de calcio en los procesos de litiasis renal (Pareta et al., 2011). En otro estudio se pudo observar que extractos de *B. diffusa*, en concentración de 100 mg/ml, reduce la formación y el tamaño de cristales de *oxalato de calcio*, a través de un proceso de conversión de la forma *monohidrato*, hacia la de *dihidrato de oxalato de calcio*, que sumado al efecto diurético, promueve su eliminación (Yasir y Wagar, 2011). Un producto comercializado con el nombre de Urex® (extractos de *Boerhaavia diffusa* y *Tribulus terrestris*) demostró en ratas prevenir la formación de cálculos bajo inducción de etilenglicol, restaurando

a la vez, los parámetros hemáticos elevados como *urea*, *creatinina* y *ácido úrico* (Jarald et al., 2011).

Actividad hepatoprotectora - colagoga: El extracto alcohólico de la planta entera y administrado por vía oral demostró actividad hepatoprotectora en ratas y ratones frente a sustancias tóxicas de diversa índole como el *tetracloruro de carbono* (Chandan et al., 1991; Mishra et al., 1980). En otro ensayo en ratas intoxicadas con *tioacetamida* el extracto acuoso en dosis orales de 2 ml/k demostró marcada protección hepática, según parámetros enzimáticos, siendo este efecto superior al demostrado por extractos en polvo, lo cual sugiere una mayor absorción de los extractos líquidos en trato intestinal (Rawat et al., 1997). El extracto alcohólico de la planta entera produjo un incremento en el flujo normal de bilis, lo cual indica una buena actividad colerética en estas circunstancias (Mishra et al., 1980). La fracción soluble en agua de un extracto metanólico de la planta entera también demostró incrementar el flujo biliar en ratas (Ramabhattaiah et al., 1984). El extracto etanólico de las hojas mostró actividad protectora del daño hepático inducido con *acetominofeno* en ratas, lo cual podría deberse a la presencia de sustancias antioxidantes (Olaleye et al., 2010).

Actividad antimicrobiana: El extracto crudo de la raíz posee actividad amebicida *in vivo* en ratas, e *in vitro* frente a *Entamoeba histolytica* (Sohni et al., 1995). El extracto etanólico (80%) de raíz demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente al dermatofito *Trichophyton mentagrophytes* (Harouna et al., 1993). El extracto etanólico de la raíz evidenció actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae* (Aynehchi, 1982). Los extractos acuoso y etanólico resultaron activos contra *Salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus spp* y *Neisseria gonorrhoeae*. A su vez, el último extracto demostró actividad también frente a *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani* (Olukoya et al., 1993).

En cuanto a actividad antiparasitaria, existen varias referencias de su utilidad para tratar los llamados *gusanos de Guinea* (Guinea worms), un pequeño parásito de los trópicos que pone sus huevos debajo de la piel de humanos o ganado. La posterior transformación de larva a parásito produce esfaccelación e infección del tejido subyacente. En estos casos se emplea la decocción de la raíz previamente reblandecida, colocada como emplasto sobre las heridas (Rain Tree, 2000). También se observaron las propiedades nematicidas contra *Meloidogyne incognita* en su segunda etapa juvenil (Vijayalakshimi, 1979). Awasthi et al. (1980) demuestraron el efecto protector de extractos de la raíz contra el virus X en el cultivo de la papa.

Actividad hipoglucemiante: Los extractos de esta especie demostraron efectos hipoglucemiantes en ratas, así como una disminución de la concentración de cortisol plasmático, lo cual podría ser interesante en el manejo y control de aquellos pacientes diabéticos por empleo de corticoides (Gholap y Kar, 2004). El suministro diario durante 4 semanas del extracto acuoso de hojas (200 mg/kg) en ratas normales y diabéticas, incrementó los niveles de insulina plasmáticos. A su vez, se observó un descenso en la *hemoglobina* glicosilada y aumento en la *hemoglobina* total en sangre. A nivel hepático, el extracto produjo un incremento en la concentración enzimática de la *hexoquinasa* así como también un descenso de la *glucosa-6-fosfatasa* y *fructosa-1,6-bifosfatasa* tanto en ratas normales como diabéticas. En los animales pretratados (respecto al control) se observó una mayor tolerancia a la prueba de sobrecarga a la glucosa. Todos estos parámetros resultaron mayores en importancia a los demostrados por la droga *glibenclamida* (Pari et al., 2004). Otro trabajo realizado en ratas diabéticas (bajo inducción con estreptozotocina) demostró que el extracto etanólico de la raíz (400 mg/k) reduce, al cabo de 30 días de tratamiento, los niveles de glucosa en sangre de manera significativa (a partir del séptimo día de toma continua). En forma paralela se observó reducción en los niveles de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e incremento de HDL-colesterol (Murti et al., 2011). Estudios *in vitro* demostraron que los extractos de *B. diffusa* exhiben un efecto inhibitorio sobre la enzima *alfa-glucosidasa* (Gulati et al., 2012).

Inmunología - oncología experimental: La fracción alcaloide de *B. diffusa* administrada en ratas en dosis de 25-100 mg/k inhibió en forma significativa la producción de sustancias inductoras de la hipersensibilidad retardada. Este efecto se observó únicamente durante el período de post-inmunización, no así durante la pre-inmunización (Mungantiwar et al., 1999). A su vez, del extracto de hojas se obtuvo el flavonoide *eupatolina-3-O-β-D-galactopiranósido* con actividad inmunosupresora *in vitro* (Pandey et al., 2005).

El extracto etanólico de la raíz demostró actividad inhibitoria frente a la *concanavalina-A*, un agente proliferativo de células mononucleares de sangre periférica humana. Dicho extracto también demostró una inhibición en el crecimiento de células carcinomatosas humanas (eritroleucemia K562) y de roedores (linfoma El-4) (Mehrotra et al., 2002). Otro estudio *in vitro* con el mismo extracto etanólico de la raíz demostró efectos apoptóticos en células de carcinoma de cuello uterino, promoviendo desfragmentación del ADN y estimulación de la actividad de la enzima *caspasa-9* (Srivastava et al., 2011). Asimismo, el suministro de extractos de *B. diffusa* a ratas pretratadas

tópicamente con DMBA (*dimetil-benzantraceno*) y aceite de crotón (1%), redujo en forma significativa la incidencia de papilomas en piel (Bharali et al., 2003). El extracto hidrometanólico (3:7) de la raíz, en dosis de 0,5 mg, redujo el proceso metástasico de células de melanoma B16F10 en ratas, con un 95% de eficacia. En su mecanismo de acción, se observó una inhibición y control sobre las *gelatinasas A* y *B*, enzimas que intervienen en el mecanismo de invasión y angiogénesis celular (Leyon et al., 2005). Dentro de la misma línea de investigación, se confirmó la actividad del extracto, en tanto que se demostró que alcaloide aislado *punarnavina* estimula la respuesta inmune contra la progresión metastásica en dicho modelo, razón por la cual este compuesto sería el principio activo (Manu y Kuttan, 2007; 2008). El alcaloide también induce apoptosis vía activación de señales pro-apoptosis de parte de la enzima *caspasa-3 p53-inducida* y supresión de señales de supervivencia por parte de Bcl-2 NF-kappa B inducida (Manu y Kuttan, 2009a; b). En el modelo descripto, la *punarnavina* también mostró actividad inmunomoduladora (Manu y Kuttan, 2009c). Asimismo, la punarnavina en dosis de 15 mg/kg/día, mostró de manera dosis-dependiente, un descenso en el volumen del fluido ascítico (60.94%) y en la masa tumoral (86.40%) en el modelo de tumor ascítico de Ehrlich en ratones, acompañado de una disminución en los procesos de angiogénesis en peritoneo (Saraswati et al., 2013).

Dos rotenoides, la *boeravinona G* y *H*, incrementan el eflujo de la proteína de cáncer mamario BCRP/ ABCG2, un transportador multi-droga responsable de la resistencia celular a la quimioterapia (Ahmed-Belkacem et al., 2007). El extracto metanólico también mostró acción antiproliferativa en líneas de células de cáncer de mama MCF-7 (Sreeja y Sreeja, 2009). El mecanismo de acción estaría dado por competencia con los sitios de unión del [(3)H]-*estradiol*, reducción en la expresión de ARNm, y una interrupción en el ciclo celular a nivel de la fase G0-G1. Por último, es interesante mencionar que el extracto hidroalcohólico de la planta entera mostró actividad protectora de la radiación gama en ratones (Manu et al., 2007). Finalmente, el extracto hidroalcohólico de la raíz demostró propiedades inhibitorias sobre la hiperplasia prostática en ratas inducida por inyección de testosterona (Vyas et al., 2013).

Actividad antioxidante: En un screening etnofarmacológico de plantas medicinales de Nepal, se comprobó que el extracto metanólico de la raíz genera un efecto inhibitorio sobre la peroxidación lipídica, con una IC₅₀ = 64 µg/mL), el cual se debería a la presencia de compuestos fenólicos. Sin embargo, el efecto antioxidante resultó menos activo que el de otras especies testeadas.

das (Kumar y Muller, 1999). En otro estudio *in vitro* realizado con extractos elaborados con plantas ubicadas a los costados de carreteras y caminos, se observaron propiedades antioxidantes frente a contaminantes viales como el *díóxido de sulfuro*, *óxido de nitrógeno* y demás agentes oxidantes (Mandal y Mukherji, 2001). De una evaluación de diferentes extractos de la raíz de *yerba tostada*, se comprobó que el extracto etanólico era el que presenta mejor potencial antioxidant (Shisode *et al.*, 2011). El suministro de extractos acuosos de hojas de *B. diffusa* (200 mg/kg) durante 4 semanas produjo una reducción significativa en la producción de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) e hidroperóxidos, incrementando a la vez los niveles de *glutatión*, *superóxido dismutasa* (SOD), *catalasa*, *glutatión peroxidasa* y *glutatión-S-transferasa* a nivel de hígado y riñones de ratas aloxanizadas. De esta manera, la actividad antioxidant del extracto propone un menor daño tisular en organismos sometidos a condiciones de hiperglucemia (Satheesh y Pari, 2004). Un estudio reciente da cuenta de la actividad antioxidant de la *boeravinona G*, que mostró acción *in vitro* incluso a escala nanomolar, y que parecería actuar a nivel de las vías enzimáticas *MAP quinasa* y *NF- κ B* (Aviello *et al.*, 2011).

Actividad antihipertensiva: La fracción soluble en agua del extracto metanólico demostró actividad hipotensiva tanto *in vitro* como en perros (Ramabhi-maiyah *et al.*, 1984) por medio de una inhibición de la enzima *convertidora de angiotensina* (Hansen *et al.*, 1995). El nucleótido purínico *hipoxantina-9-L-arabinofuranósido* también posee propiedades hipotensora, inotrópica negativa y cronotropa negativa (Prabhakar y Suresh Kumar, 1990). En tanto los lignanos *liriodendrina* y *siringaresinol-β-D-glucósido* presentes en el extracto metanólico de la raíz exhibieron una actividad antagonista significativa de los canales de calcio en corazón de ranas (Lami *et al.*, 1991).

Otras acciones de interés: El extracto metanólico de la raíz demostró efectos antiespasmódicos en ranas y cobayos (Dhar *et al.*, 1968; Ramabhi-maiyah *et al.*, 1984) y actividad anticonvulsivante en ratas (Adesina, 1979; Akah *et al.*, 1993). Borrelli *et al.* (2006) confirmaron la actividad antiespasmódica en la fracción metanólica de las raíces en íleo aislado de cobayos, probablemente gracias a una acción directa sobre el músculo liso. También se evaluó el efecto de los *rotenoides* aislados, determinándose que estos compuestos serían los responsables de la actividad descripta.

Se ha comprobado una interrelación entre los extractos de *B. diffusa* con los receptores GABA en cerebro de ratas (Sharma *et al.*, 1991). Por otro lado, es interesante destacar que existen preparados of-

tálmicos en forma de colirio que contienen en su fórmula a esta especie, los cuales han demostrado clínicamente su eficacia en casos de errores refractivos de catarata (Mukherji *et al.*, 1985).

En un ensayo realizado en monos hembra con dispositivos intrauterinos, la administración de extractos elaborados con la raíz demostró una notable reducción de la inflamación tisular y en la duración del flujo menstrual, como así también en la pérdida de hierro y en la actividad del activador de plasminógeno tisular (TPA). Esto indicaría que *B. diffusa* podría constituirse en una buena alternativa como agente antifibrinolítico y antiinflamatorio en casos de sangrados debidos a dispositivos intrauterinos (Barthwal y Srivastava, 1991). El agente antifibrinolítico sería el *punarnavósido* (*punarnavina*), un alcaloide presente en la raíz (Jain y Khana, 1989; Sit y Khana, 1986).

Toxicología - Efectos adversos

En general, las infusiones de *B. diffusa* son bien toleradas. El extracto etanólico de la raíz administrado a ratas albinas gestantes en una dosis diaria de 250 mg/k por vía oral durante todo su período de gestación, no evidenció efectos teratogénicos, siendo el tamaño y la sobrevida de los fetos del mismo tenor que el grupo control (Singh *et al.*, 1991). Por su parte el extracto alcohólico de la planta entera no mostró señales de toxicidad en dosis orales a ratas por encima de 2 g/k (Chandan *et al.*, 1991). Un nuevo estudio de toxicidad aguda oral en ratas a partir de un extracto crudo obtenido de una decocción liofilizada y de otro extracto obtenido del jugo de hojas frescas no mostró signos de toxicidad en dosis de 5.000 mg/k . En dosis de 1000 mg/k ninguno de los extractos alteró el ciclo de sueño inducido por pentobarbital sódico administrado i.p. (Hiruma Lima *et al.*, 2000). La punarnavina no demostró ser genotóxica en el ensayo cometá. Por el contrario, mostró actividad antigenotóxica inhibiendo el daño sobre ADN inducido por ciclofosfamida (Aher *et al.*, 2013).

Contraindicaciones

No hay referencias. Ante la falta de datos que acreden su seguridad en el embarazo y lactancia, se recomienda no emplear extractos de esta especie en dichas circunstancias, hasta tanto obtener datos fidedignos de inocuidad.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decocción: Dos cucharaditas por taza. Tomar media taza de la planta entera, 1-2 veces al día.

Tintura: Relación 1:1, tomar 1-2 ml dos veces al día.

Pollo: 500-1000 mg de la planta entera en forma de tabletas o cápsulas por día.

Referencias

- Adesina S. Anticonvulsant properties of the roots of *Boerhaavia diffusa*. QJ Crude Drug Res. 1979; 17: 84-86.
- Aher V, Chattopadhyay P, Goyary D, Veer V. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of the alkaloid punarnavine from *Boerhaavia diffusa*. Planta Med. 2013; 79(11):939-45.
- Ahmed-Belkacem A, Macalou S, Borrelli F, Capasso R, et al. Nonprenylated rotenoids, a new class of potent breast cancer resistance protein inhibitors. J Med Chem. 2007; 50: 1933-8.
- Ahmed B, Yu C. Boerhavine, a dihydroisofuranoxanthone from *Boerhaavia diffusa*. Phytochemistry. 1961-2; 31: 4382-4384.
- Akah P et al. Nigerian plants with anti-convulsant properties. Fitoterapia. 1993; 64: 42-44.
- Ali Z. Folk veterinary medicine in Moradabad District (Uttar Pradesh), India. Fitoterapia. 1999; 70: 340-347.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus, 2004.
- Aviello G, Canadianovic-Brunet J, Milic N, Capasso R, et al. Potent antioxidant and genoprotective effects of boeravinone G, a rotenoid isolated from *Boerhaavia diffusa*. PLoS One. 2011; 6: e19628.
- Awasthi L, Mukerjee K. Protection of potato virus X infection by plant extracts. Biol Plant. 1980; 22: 205-209.
- Aynehchi T. Screening of Iranian plants for antimicrobial activity. Acta Pharm Suecia. 1982; 19: 303-308.
- Bairwa K, Singh I, Roy S, Grover J, Srivastava A, Jachak S. Rotenoids from *Boerhaavia diffusa* as potential anti-inflammatory agents. J Nat Prod. 2013; 76(8):1393-8.
- Bharali R, Azad M, Tabassum J. Chemopreventive action of *Boerhaavia diffusa* on DMBA-induced skin carcinogenesis in mice. Indian J Physiol Pharmacol. 2003; 47: 459-464.
- Barthwal M, Srivastava K. Management of IUD-associated menorrhagia in female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). Adv Contracept. 1991; 7: 67-76.
- Bhopo S, Gaikwad P, Kuber V, Patil M. RP-HPLC method for the simultaneous quantitation of boeravinone E and boeravinone B in *Boerhaavia diffusa* extract and its formulation. Nat Prod Res Apr 5 2012. [Epub ahead of print].
- Borrelli F, Ascione V, Capasso R, Izzo A, et al. Spasmolytic effects of nonprenylated rotenoid constituents of *Boerhaavia diffusa* roots. J Nat Prod. 2006; 69: 903-6.
- Chandan B et al. *Boerhaavia diffusa*: a study of its hepatoprotective activity. J Ethnopharmacol. 1991; 31: 299-307.
- Chowdhury A et al. *Boerhaavia diffusa*: effect on diuresis and some renal enzymes. Ann Biochem Exp Med. 1955; 15: 119-126.
- Dhar M et al. Screening of Indian plants for biological activity. Part I. Indian J Exp Biol. 1968; 6: 232-247.
- Di Stasi L, Oliveira G, Carvalhaes M, Queiroz Jr M, et al. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. Fitoterapia. 2002; 73: 69-91.
- Castro Méndez I, Rivero Martínez R, Díaz González A. *Boerhaavia* spp. Rev Cubana Plant Med. Nº.2 Ciudad de la Habana, may-agosto 2001.
- Garg S et al. Proteins and free amino acids composition of certain Indian desert plants. Part I. Trans Indian Soc Desert Technol Univ Des Stud. 1978; 3: 31-34.
- Garg S et al. A survey for alkaloids in Rajasthan desert plants. I. Trans Indian Soc Desert Technol Des Stud. 1980; 5: 62-64.
- Germosén Robineau L (Ed.). Hacia una Farmacopea caribeña. Tramil IV. Santo Domingo: Enda-Caribe, 1995.
- Gholap S, Kar A. Hypoglycaemic effects of some plant extracts are possibly mediated through inhibition in corticosteroid concentration. Pharmazie. 2004; 59: 876-878.
- Gulati V, Harding I, Palombo E. Enzyme inhibitory and antioxidant activities of traditional medicinal plants: potential application in the management of hyperglycemia. BMC Complement Altern Med 2012; 12(1):77.
- Gupta D. A new C-methylflavone from *Boerhaavia diffusa*. Indian J Chem 1984; 23: 682-684.
- Hansen K, Nyman U, Wagner Smitt U, Adsersen A, et al. In vitro screening of traditional medicines for anti-hypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme. J Ethnopharmacol. 1995; 48: 43-51.
- Harouna H, Favel A, Delmas F, Elias R, et al. Screening of some plants used in traditional medicine in Niger for antiparasitic and antifungal activities medicines. Eur Colloq Ethnopharmacol (Germany) 1993; 24-7.
- Hiruma Lima C, Gracioso J, Bighetti E, Germosen Robineau L, Souza Brito A. The juice of fresh leaves of *Boerhaavia diffusa* markedly reduces pain in mice. J Ethnopharmacol. 2000; 71: 267-274.
- Jain G, Khanna N. Punarnavoside, a new antifibrinolitic agent from *B. diffusa Lin.* Indian Chem. 1989; 28B (2): 163-166.
- Jarald E, Kushwah P, Edwin S, Asghar S, Patni S. Effect of Unex on ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. Indian J Pharmacol. 2011; 43(4):466-8.
- Kadota S, Lamir N, Tezuka Y, Kikuchi T. Constituents of the roots of *Boerhaavia diffusa* L. I. Examination of steroids

- and structure of new rotenoids, boeravinones A and B. *Chem Pharma Bull* 1989; 37: 3214-3220.
- Kumar S, Müller K. Medicinal plants from Nepal. II Evaluation as inhibitors of lipid peroxidation in biological membranes. *J Ethnopharmacol*. 1999; 64: 135-139.
 - Lami N, Kadota S, Kikuchi T, Momose Y. Constituents of the roots of *Boerhaavia diffusa* L. Identification of Ca²⁺ channel antagonistic compound from the methanol extract. *Chem Pharm Bull. (Tokyo)*. 1991a; 39: 1551-1555.
 - Lami N, Kadota S, Kikuchi T, Campos Q. Constituents of the roots of *Boerhaavia diffusa* L. IV. Isolation and structure determination of boeravinones D, E and F. *Chem Pharma Bull*. 1991b; 39: 1863-1865.
 - Leyon P, Lini C, Kuttan G. Inhibitory effect of *Boerhaavia diffusa* on experimental metastasis by B16F10 melanoma in C57BL/6 mice. *Life Sci*. 2005; 76: 1339-1349.
 - Mandal M, Mukherji S. A study on the activities of a few radicals scavenging enzymes present in five roadside plants. *J Environ Biol*. 2001; 22: 301-305.
 - Manu K, Kuttan G. Effect of Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa*, on cell-mediated immune responses and TIMP-1 in B16F-10 metastatic melanoma-bearing mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007; 29: 569-86.
 - Manu K, Kuttan G. *Boerhaavia diffusa* stimulates cell-mediated immune response by upregulating IL-2 and downregulating the pro-inflammatory cytokines and GM-CSF in B16F-10 metastatic melanoma bearing mice. *J Exp Ther Oncol*. 2008; 7: 17-29.
 - Manu K, Kuttan G. Punarnavine induces apoptosis in B16F-10 melanoma cells by inhibiting NF-kappaB signaling. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009a; 10: 1031-7.
 - Manu K, Kuttan G. Anti-metastatic potential of Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa* Linn. *Immunobiology*. 2009b; 214: 245-55.
 - Manu K, Kuttan G. Immunomodulatory activities of Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa*. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009c; 31: 377-87.
 - Manu K, Leyon P, Kuttan G. Studies on the protective effects of *Boerhaavia diffusa* L. against gamma radiation induced damage in mice. *Integr Cancer Ther*. 2007; 6: 381-8.
 - Marzocca A. *Vademécum de malezas medicinales de la Argentina*. Buenos Aires: Orientación Gráfica Editora, 1997.
 - Mehrotra S, Singh V, Agarwal S, Maurya R, Srimal R. Antilymphoproliferative activity of ethanolic extract of *Boerhaavia diffusa* roots. *Exp Mol Pathol*. 2002; 72: 236-242.
 - Mehrotra S, Mishra K, Maurya R, Srimal R, Singh V. Immunomodulation by ethanolic extract of *Boerhaavia diffusa* roots. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2: 987-996.
 - Mishra J, Singh R. The effect of indigenous drug *Boerhaavia diffusa* on kidney regeneration. *Indian J Pharmacol*. 1980; 12: 59.
 - Mudgal V. Studies on Medicinal Properties of *Convolvulus pluricaulis* and *Boerhaavia diffusa*. *Planta Med*. 1975; 28: 62-63.
 - Mukherji R et al. Therapeutic efficacy of a new herbal eye drops formulation. *J Indian Med Assoc* 1985; 83: 237-239.
 - Mungantiwar A, Nair A, Shinde U, Dikshit V, et al. Studies on the immunomodulatory effects of *Boerhaavia diffusa* alkaloidal fraction. *J Ethnopharmacol*. 1999; 65: 125-131.
 - Murti K, Lambole V, Panchal M, Kumar U. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of roots of *Boerhaavia diffusa* on streptozotocin diabetic rats *Pharmacologyonline*. 2011; 1: 15-21.
 - Mussana I. Two 12alpha-hydroxyroteroids from *B. coccinea*. *Phytochemistry*. 1986; 25: 2688-2689.
 - Ojewole J, Adesina S. Isolation, identification and some cardiovascular actions of a purine nucleoside from the roots of *Boerhaavia diffusa*. *Fitoterapia*. 1985; 6: 31-36.
 - Olaleye M, Akimmoladun A, Ogunboye A, Akindahunsi A. Antioxidant activity and hepatoprotective property of leaf extracts of *Boerhaavia diffusa* Linn against acetaminophen-induced liver damage in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48: 2200-5.
 - Olukoya D, Idika N, Odugbemi T. Antibacterial activity of some medicinal plants from Nigeria. *J Ethnopharmacol*. 1993; 39: 69-72.
 - Pandey R, Maurya R, Singh G, Sathiamoorthy B, Naik S. Immunosuppressive properties of flavonoids isolated from *Boerhaavia diffusa* Linn. *Int Immunopharmacol*. 2005; 5: 541-553.
 - Pareta S, Patra K, Mazumder P, Sasmal D. Aqueous extract of *Boerhaavia diffusa* root ameliorates ethylene glycol-induced hyperoxaluric oxidative stress and renal injury in rat kidney. *Pharm Biol*. 2011; 49(12):1224-33
 - Pari L, Amarnath Satheesh M. Antidiabetic activity of *Boerhaavia diffusa* L.: effect on hepatic key enzymes in experimental diabetes. *J Ethnopharmacol*. 2004; 91: 109-113.
 - Pereira D, Faria J, Gaspar L, Valentão P, et al. *Boerhaavia diffusa*: metabolite profiling of a medicinal plant from Nyctaginaceae. *Food Chem Toxicol*. 2009; 47: 2142-9.

- Prabhakar Y, Suresh Kumar D. A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda. *Fitoterapia*. 1990; 61: 395-415.
- Rain Tree. Database entry for *Erva Tostao (Boerhaavia diffusa)*, 2000.
- Ramabhadraiah S, Stalin D, Kalaskar N. Pharmacological investigations on the water soluble fraction of methanol extract of *Boerhaavia diffusa* root. *Indian Drugs*. 1984; 21: 343-344.
- Rawat A, Mehrotra S, Tripathi S, Shome U. Hepatoprotective activity of *Boerhaavia diffusa* L.: A popular Indian ethnomedicine. *J Ethnopharmacol*. 1997; 56: 61-66.
- Roig J. Plantas medicinales, aromáticas y venenosas de Cuba. 2 ed. La Habana: Científico-Técnica, 1988.
- Saraswati S, Alhaider A, Agrawal S. Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa* exhibits anti-angiogenic activity via downregulation of VEGF in vitro and in vivo. *Chem Biol Interact*. 2013; 206(2):204-13.
- Sharma K, Pasha K, Dandeya P. Effects of *Boerhaavia diffusa* Linn on GABA levels of the brain during stress. Conference of Pharmacology and Symposium of Herbal Drugs. Nueva Delhi, India, 1991.
- Shisode K, Kareppa B. In vitro antioxidant activity and phytochemicals studies of *Boerhaavia diffusa* roots. *Int J Pharm Sci Res*. 2011; 2(12): 3171-6.
- Sreeja S, Sreeja S. An in vitro study on antiproliferative and antiestrogenic effects of *Boerhaavia diffusa* L. extracts. *J Ethnopharmacol*. 2009; 126: 221-5.
- Srivastava N, Padhy M. Punarnavine profile in the regenerated roots of *Boerhaavia diffusa* L. from leaf segments. *Curr Sci*. 1995; 68: 653-656.
- Srivastava R, Saluja D, Dwarkanath B, Chopra M. Inhibition of Human Cervical Cancer Cell Growth by Ethanolic Extract of *Boerhaavia diffusa* Linn. (*Punarnava*) Root. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 427031.
- Singh A, Singh R, Singh R, Mishra N, Singh N. An experimental evaluation of possible teratogenic potential in *Boerhaavia diffusa* in albino rats. *Planta Med*. 1991; 57: 315-316.
- Sith R, Khana M. Estimation of punarnavoside, a new antifibrinolytic compound from *Boerhaavia diffusa*. *Indian Drugs* 1986; 23: 583-584.
- Sohni Y et al. The antiamoebic effect of a crude drug formulation of herbal extracts against *Entamoeba histolytica* in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol*. 1995; 45: 43-52.
- Suri O, Kart R, Jamwal R, Suri K, Atal C. *Boerhaavia diffusa*, a new source of phytoecdysones. *Planta Med* 1982; 44: 180-181.
- Vijayalakshmi K et al. Nematicidal properties of some indigenous plant materials against second stage juveniles of *Meloidogyne incognita* (koffoid and white) Chitwood. *Indian J Entomol*. 1979; 41: 326-331.
- Vyas B, Desai N, Patel P, Joshi S, Shah D. Effect of *Boerhaavia diffusa* in experimental prostatic hyperplasia in rats. *Indian J Pharmacol*. 2013; 45(3):264-9.
- Yasir F, Waqar M. Effect of indigenous plant extracts on calcium oxalate crystallization having a role in urolithiasis. *Urol Res*. 2011; 39(5):345-50.

Yuyo colorado

Nombre Científico: *Amaranthus quitensis* HBK.

Sinonimia: *Amaranthus hybridus* L.

Familia: Amaranthaceae.

Nombres populares:

Español: *yuyo colorado, hierba colorada, ataco, bledo.*

Guarani: *caá rurú.*



Resumen

La importancia que reviste *Amaranthus quitensis* (Amarantáceas) como maleza invasora está determinada por el alto contenido proteíco de sus granos y hojas. La presencia del aminoácido esencial lisina, hace de esta planta una fuente indispensable para su incorporación en planes de alimentación de zonas carenciadas y poblaciones en riesgo de desnutrición. Asimismo, el grano provee una buena cantidad de hierro y calcio, lo cual constituye un excelente complemento en casos de anemia y osteopenia.

Summary

Although *Amaranthus quitensis* (Amaranthaceae) is widely considered an invasive weed, the high content of proteins in the seeds and leaves has provided further importance to this species. The presence of essential amino acids such as lysine has made this plant of interest as a nutritional complement in cases of malnutrition. Furthermore, it is interesting to point out that the high content of iron and calcium in the grains could be accounted for in the treatment of certain ailments such as anemia and osteopenia.

Descripción botánica

Hierba anual erguida, de hasta 2 metros de altura, tallo ramificado, subglabra o con indumento ralo (especialmente en la inflorescencia); hojas medianas o grandes de hasta 4-15 cm de largo, ovado-lanceoladas u ovado-rómbicas, largamente pecioladas, ápice agudo o subobtuso, mucronado, de base atenuada y borde entero; brácteas mayores que los tépalos; flores declinadas, con 5 tépalos subiguales, las masculinas con cinco estambres, las femeninas con tépalos (al menos dos), rojizas o verdosas, dispuestas en panículas estrechas, terminales o axilares, más bien largas, densas, erectas o péndulas. Fruto con opérculo muy rugoso. La semilla es lenticular de 1 a 1.5 mm. de diámetro, rojizo-negruzca y brillante (Cabrera, 1967; Kiesling, 1994).

Nota: De acuerdo con varios autores (Brenan, Sauer y Townsend), *A. quitensis* es una especie diferente a *A. hybridus*, aunque para otros (Coons

y Eliasson) sería una mera forma de *A. hybridus* (Kiesling et al., 1994).

Distribución geográfica - Ecología

La familia Amarantáceas posee alrededor de 70 géneros y más de 800 especies. *A. quitensis* es una planta sudamericana, rara vez difundida como adventicia en otros continentes. En Argentina es común en la pampa húmeda, siendo su área de mayor distribución aquellas comprendida desde Río Negro hasta Catamarca, litoral y Mesopotamia. Rara en la región de Cuyo (Kiesling, 1994; Marzocca, 1997). En la región del Río de la Plata es ruderal y adventicia, creciendo en terrenos modificados, borde caminos y campos cultivados (Lahitte et al., 1998).

Agrotecnología del cultivo

Dado su carácter de maleza invasora (muy frecuente en cultivos de soja), esta especie no se cultiva. La propagación es por semillas. El 20 de noviembre

de 1957 fue declarada plaga nacional mediante decreto del Poder Ejecutivo (Cabrera, 1967). La planta suele ser muy resistente a diferentes herbicidas, en especial al grupo de los inhibidores de la ALS (imidazolinonas, triazolpirimidinas y sulfonilureas). (Casado *et al.*, 2003).

Parte utilizada

Hojas y semillas (granos).

Adulterantes

Puede haber confusiones con otras Amarantáceas similares.

Usos etnomedicinales

La decocción de las hojas se emplea como diurética, digestiva, antiblenorrágica y en el abordaje de enfermedades hepáticas (Lahitte *et al.*, 1998; Soraru y Bandoni, 1978). En Córdoba refieren propiedades laxantes en hojas y tallos (Núñez y Cantero, 2000). En Brasil le atribuyen propiedades antitusivas a la inflorescencia, en tanto la maceración o jugo de las hojas sería emoliente por vía externa, y en decocción interna como laxante (Brandão, 1993).

Otros usos

Las hojas pueden comerse como hortaliza. Los brotes jóvenes pueden consumirse crudos en ensalada o combinarse muy bien con zanahorias ralladas. Las semillas molidas permiten elaborar tortillas y otras preparaciones que reemplazan el pan (Incupo, 1998). De las inflorescencias puede obtenerse un tinte rojizo (Kunth, 2004).

Historia

El *yuyo colorado*, junto a otras Amarantáceas, fueron cultivadas desde tiempos remotos por los pueblos andinos. El nombre genérico *Amaranthus* deriva del griego *a = sin*, maraino = *marchitar*, en alusión a la fortaleza de la planta. Este nombre era aplicado antiguamente a una especie del género *Celosia*. El nombre de especie *quitensis* hace alusión a un probable origen ecuatoriano de esta planta (Lahitte *et al.*, 1998). Ya en el Siglo XVIII, en su obra "La Medicina en el Paraguay Natural" (1948), el padre jesuita Sánchez Labrador hace mención del uso del *caaruru* de la siguiente manera: "crecen espontáneamente en el Paraguay (...) y son buenos en las dysenterías, y cuando se escupe sangre". En el año 1924 el Dr. F. Reighert realiza un trabajo sobre su composición química, el cual es publicado en la Revista del Centro de Estudiantes de la Fac. de Agronomía y Veterinaria de la UBA. En dicho trabajo se revela la importancia de las hojas como forraje para porcinos. En 1945 los ingenieros agrónomos Hun-

zinker y Guillermo Covas comienzan con los trabajos de reconocimiento de especies del género *Amaranthus*. En el año 1987 se realizaron las Primeras Jornadas Nacionales sobre Amarantáceas en Santa Rosa La Pampa.

Composición química

Hojas: Altas cantidades de calcio (274.3 mg/100 g), hierro (6.4 mg/100 mg) y magnesio (136.2 mg/100 g). También se ha reportado la presencia de proteínas, fibra y lípidos (Rozycki *et al.*, 1997), además de amarantina, taninos, saponinas, nitrato de potasio y resinas (Lahitte *et al.*, 1998). En los macerados acuosos de las hojas (30% p/v) se halló ácido oxálico (0.08 g/100 ml) y urea (1.2 g/100 ml).

Semillas: La harina elaborada a partir de las semillas presenta una alta cantidad de proteínas (21.70 g/100 g), con una concentración de lisina también importante (5.20 g). El contenido en calcio fue de 500 mg/100 g y el de almidón 45 g/100 g. El contenido en nitratos alcanzó 20 mg/100 g (Lúquez de Mucciarelli *et al.*, 1990).

Tallo: ácido oxálico (0.09 g/100 ml), urea (1.9 g/100 ml) y calcio (1.3 g/100 ml). Las cifras corresponden a los porcentajes hallados en macerados acuosos (30% p/v).

Flores: ácido oxálico (1.2 g/100 ml), urea (2.1 g/100 ml) y calcio (1.0 g/100 ml). Las cifras corresponden a los porcentajes hallados en macerados acuosos (30% p/v).

Frutos: saponinas, vestigios de alcaloides (Bandoni *et al.*, 1972).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Es un alimento con menor humedad que las verduras cultivadas, lo cual asegura una buena concentración de nutrientes. Las principales cualidades de este seudo-cereal radican en su aporte nutricional, como sucede también con otras especies de *Amaranthus*. En este sentido el contenido proteico hallado en la harina de las semillas es muy importante, destacando el alto nivel en lisina (aminoácido esencial). El contenido proteico se reveló como de alto valor biológico y biodisponibilidad aceptable. Al igual que las leguminosas, las plantas de esta familia son fijadoras del nitrógeno del suelo (Incupo, 1998). El contenido de calcio también es muy alto (mayor en las semillas que en las hojas), resultando útil en casos de osteoporosis y en la etapa de crecimiento infantil. Su concentración sería equiparable al del queso fresco. Los niveles de nitratos hallados en las semillas se encuentran dentro de límites aceptables (Lúquez de Mucciarelli *et al.*, 1990), en tanto el aporte de hierro de las hojas (equiparable a

los valores hallados en hígado y yema de huevo) resulta muy apto para el abordaje nutricional de las anemias (Rozicki *et al.*, 1997). Finalmente, el aporte de vitamina C no es muy alto, pero el de fibra (comparable a la espinaca o la acelga cultivada) y el de pro-vitamina A son bastante aceptables (Incupo, 1998).

Toxicología - Efectos adversos

No se ha verificado en humanos. Cabe señalar que cuando la planta crece sobre suelos ricos en *nitrógeno*, resulta común que concentre nitritos en las hojas. Pero esto ocurre usualmente en tierras donde se emplean fertilizantes químicos. De ahí que la procedencia de la planta de suelos orgánicos, no trae aparejado ningún problema de salud.

La especie fue sospechosa de generar cuadros de intoxicación en el ganado, aunque esto no puede afirmarse de manera contundente. Al respecto, se realizaron estudios en 3 lotes de ratas, a las cuales se les alimentó con un macerado de tallos, hojas y flores al 30% p/v (un macerado distinto por cada lote) a lo largo de 40 días de tratamiento. Conclui-

do el estudio se constató una baja mortandad, en tanto los síntomas manifiestos no coincidieron con los descriptos para bovinos (Ramoa Ocampo *et al.*, 2000).

Contraindicaciones

No ingerir partes de la planta que deriven de cultivos o suelos no orgánicos, o ante la verificación que la planta haya recibido herbicidas químicos. La infusión de hojas o semillas, por vía interna, no ha sido corroborada como inocua durante el embarazo y lactancia, de ahí la recomendación de evitar su consumo en dichas circunstancias.

Status legal

En el año 1994 el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, por Resol. Nº 80 en su art. 2º, incorpora al Código Alimentario Argentino a los amarantos graníferos.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

No han sido documentadas.

Referencias

- Bandoni A, Rondina R, Coussio J. Estudio fitoquímico de plantas indígenas de Argentina. IV. Rev Invest Agrop. 1972; 9: 49-53.
- Brandão M. Plantas Daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. Ciencia das Plantas Daninhas 1993; 1: 3-10.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Tomo III. Buenos Aires: Colección INTA, 1967.
- Casado C, Osuna M, De Prado R. Evaluation of resistance in *Amaranthus quitensis* Kunth populations to imazethapyr and other imidazolinones. Commun Agric Appl Biol Sci. 2003; 68(4 Pt A):323-329.
- Incupo. Valores nutricionales de las plantas alimenticias silvestres del Norte argentino. Reconquista, Santa Fe: Incupo y Comisión Europea, 1998.
- Kiesling R. *Flora de San Juan*. Buenos Aires: Vázquez Mazzini, 1994.
- Kunth J. Plants for a Future. London: Leeds University, 2004. www.scs.leeds.ac.uk
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, *et al.* Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Lúquez de Mucciarelli S, Lucas de Arellano M, Cid J, García de Lúquez N, Fernández S. Chemical composition and nutritive value of the protein of *Amaranthus quitensis*. Arch Latinoam Nutr. 1990; 40: 69-74.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Exóticas e indígenas. Buenos Aires: Orientación Gráfica, 1997.
- Núñez C, Cantero J. Las plantas medicinales del sur de la Provincia de Córdoba. Córdoba (Argentina): Fundación Univ. Nacional de Río Cuarto, 2000.
- Ramoa Ocampo R, Valenzuela A, Guzmán A, Labrousse J, Cardozo M. Ensayo con *Amaranthus quitensis* (NV Yuyo colorado) en ratas. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2000.
- Rozicki V, Baigorria C, Freyre M, Bernard C, Zannier M, Charpentier M. Nutrient content in vegetable species from the Argentine Chaco. Arch Latinoam Nutr. 1997; 47: 265-270.
- Sánchez Labrador J. La Medicina en "El Paraguay Natural (1771-1776)". Exposición comentada del texto original por el Dr. Aníbal Ruiz Moreno. Tucumán (Argentina): Universidad Nacional de Tucumán, 1948.
- Soraru S, Bandoni A. Plantas de la medicina popular argentina. Buenos Aires: Albatros, 1978.

Zarzaparrilla colorada

Nombre Científico: *Muehlenbeckia sagittifolia* (Ort.) Meissner.

Sinonimia: *Calacium sagittifolium* (Ortega) J.F.Macbr.; *Coccoloba sagittata* Poir.; *C. sagittifolia* Ortega; *Karkinetrom hastatum* Raf.; *Menispermum sagittatum* Spreng.; *Polygonum sagittifolium* (Ortega) Kuntze.

Familia: Polygonaceae.

Nombres populares:

Español: *zarzaparrilla colorada*, *zarzamora*, *falsa zarzamora*, *zarza negra*, *zarzaparrilla roja*. *Quiló o mollaco* (Chile).

Portugués: *salsa*.

Inglés: *wire vine*

Guarani: *mboí yecó*.



Resumen

Espezie típica de la región litoral del país, la zarzaparrilla colorada (*Muehlenbeckia sagittifolia* – Poligonáceas) es empleada popularmente como especie diurética, de manera similar a las zarzaparrillas del género *Smilax*, y a las cuales a menudo sustituye. El alto contenido en saponinas de la raíz podría justificar su uso tradicional, aunque deberán realizarse más estudios para confirmar su eficacia en esta área.

Summary

Wire vine (*Muehlenbeckia sagittifolia* – Polygonaceae) is a common medicinal herb found in the Plate River Basin, and used as a diuretic agent in a similar way to some species that belong to the genus *Smilax*. The high content of saponins in the roots could justify this medicinal use, although further pharmacological studies will be necessary in order to validate its applications.

Descripción botánica

Se trata de una liana trepadora, robusta, glabra, rizomatosa, dioica; tallos rojizos, ondulados, de varios metros de longitud; hojas alternas, sagitadas, agudas, lámina foliar deltoide, de hasta 10 cm de largo, con pecíolos de 5-15 mm de longitud; flores en fascículos paucifloros, blanquecinas, dispuestas en racimos o panojas muy gráciles y laxas. Perigonio verdoso de 1,5 mm de longitud. Achenio negruzco, incluido en el perigonio, que se hace carnoso. Contiene semillas trisurcadas. Vegeta y florece en el verano, fructificando hasta mediados de otoño (Alonso Paz *et al.*, 1992; Cabrera, 1965).

Distribución geográfica - Ecología

El género *Muehlenbeckia* comprende 20 especies, la mayoría de América y Australia. *M. sagittifolia* es una planta originaria del sur de Brasil, Paraguay, noreste de Argentina, Chile y Uruguay. Es común verla en los bosques costeros del delta. Prefiere suelos ácidos y pantanosos, y por lo general se propaga por semillas (Alonso Paz, 1992; Marzocca, 1997).

Parte utilizada

Principalmente la raíz.

Agrotecnología de cultivo

No se obtuvieron datos.

Adulterantes

No documentados. Por el contrario, *M. sagittifolia* suele ser adulterante de *Smilax campestris* desde hace más de medio siglo (Escalante y Liceaga, 1951). Entre los caracteres diagnósticos del leño figuran radios parenquimáticos uniseriados y células taníferas tanto en parénquima xilemático como en médula. En macerados se hallaron vasos de tamaño medio, solitarios o en series longitudinales, placa de perforación simple con puntuaciones alternas y engrosamientos en espiral, además de fibras con puntuaciones (Pilberg *et al.*, 2001).

Historia

La denominación genérica es en honor de H. Muehlenbeck (1798-1845), médico y botánico suizo radicado en Mühlhausen (Lahitte *et al.*, 1998). El nombre

sagittifolia hace referencia al aspecto que presentan las hojas. Martius (1843) hizo mención de propiedades antisifilíticas en su raíz y Parodi (1881) señaló propiedades astringentes. Los mapuches solían hacer bebidas con gran variedad de semillas, especialmente con las de "quenua" (*M. sagittifolia*), la cual abundaba en las cercanías del río Limay (Roig, 2001).

Usos etnomedicinales

En Uruguay se emplea la decocción de la raíz (sola o agregada en el agua del mate) internamente como astringente, diurética, cardiotónica y antisifilítica, mientras que en aplicación tópica se recomienda como vulnerario. La decocción o infusión de las hojas y tallos tendría indicación diurética y hepatoprotectora. En Brasil los tallos y raíces se emplean como depurativo y antisifilítico (Gupta, 1995; Mors *et al.*, 2000; Pilberg *et al.*, 2001). La raíz mezclada con agua de arroz se emplea para cicatrizar el ombligo luego de la caída del cordón umbilical (Lahitte *et al.*, 1998).

Composición química

Se ha determinado la presencia de *taninos catéquicos* en los tallos foliáceos, y *saponinas esteroidiales* en la raíz (Davyt *et al.*, 1991). En un primer análisis fitoquímico realizado a principios de siglo sobre los tallos foliáceos, no se habían identificado *saponinas*, *alcaloides* ni *oxidases* (Domínguez *et al.*, 1918). También se menciona la presencia de *antraquinonas* en las partes aéreas (Silva, 1974).

Farmacodinamia - Acciones farmacológicas

Son escasos los reportes científicos sobre esta especie. Estudios *in vitro* demostraron una fuerte

inhibición en el test de crecimiento de raicillas de trigo, lo cual sirve para medir la actividad biológica de esta especie (González *et al.*, 1993). El suministro de la decocción oral de la raíz a ratones demostró un incremento significativo del volumen urinario en relación a los controles (Roldán *et al.*, 2004). La presencia de *saponinas* en la raíz podría tener ingenerancia en la actividad diurética señalada, en tanto las antraquinonas de partes aéreas generan actividad laxante. El hallazgo de *taninos* en los tallos foliáceos justificaría su empleo como astringente. Debe tenerse en cuenta que el carácter depurativo atribuido popularmente a esta especie, hace referencia a su capacidad de facilitar la actividad emuntorial del cuerpo humano, es decir, estimular las funciones laxante y diurética.

Toxicología - Efectos adversos

En un ensayo de toxicidad aguda en ratones a través del suministro oral de decocciones de *M. sagittifolia* no se observó mortandad ni disminución de peso en los animales (Roldán *et al.*, 2004). Tampoco se reportan efectos adversos a través del uso popular.

Contraindicaciones

No existe información. Ante la falta de datos que aseguren la inocuidad de esta especie durante el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de *zarzaparrilla colorada* por vía oral en dichas circunstancias.

Formas galénicas - Dosis sugeridas

Decoccción: Hojas y tallos al 1%. Tomar 2-3 tazas diarias (Alonso Paz *et al.*, 1992).

Referencias

- Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Montevideo: Fin de Siglo, 1992.
- Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Piperáceas a Leguminosas. Buenos Aires: INTA, 1965.
- Davyt D, Dellacasa E, Ferreira P, Menéndez P, et al. Phytochemical screening of Uruguayan Medicinal Plants. Fitoterapia 1991; 62: 519-521.
- Domínguez J, Molino J, Gallelli E. Investigaciones fitoquímicas en plantas indígenas o naturalizadas. Instituto de Botánica y Farmacología. Buenos Aires: Peuser, 1918.
- Escalante M, Liceaga J. La sustitución de *Smilax spp.* por *Muehlenbeckia sagittifolia* (Ort.) Meissn. Rev Farmacéutica. 1951; 93: 77-85.
- González A, Ferreira F, Vázquez A, Moyna P, Alonso Paz E. Biological screening of Uruguayan medicinal plants. J Ethnopharmacol. 1993; 39: 217-220.
- Gupta M (Ed.). 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), 1995.
- Lahitte H, Hurrell J, Belgrano M, Jankowski L, et al. Plantas medicinales rioplatenses. Buenos Aires: LOLA, 1998.
- Martius F. Systema Materiae Medicae Vegetabilis Brasiliensis. Lipsiae Publisher, Brazil, 1843.
- Marzocca A. Vademécum de malezas medicinales de la Argentina. Buenos Aires : Orientación Gráfica, 1997.
- Mors W, Toledo Rizzini C, Alvares Pereira N. *Medicinal Plants of Brazil*. Michigan (EEUU): Reference Pub, 2000.
- Parodi D. Ensayo de botánica médica argentina comparada. Buenos Aires: Fac. de Ccias.Médicas. Imprenta Pablo E. Coni, 1881.
- Pilberg C, Cusato L, Mahramadjian T. Estudios anatómicos de leño de *Muhelenbeckia sagittifolia* (Ort.) Meissn. X Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 abr 2001. Abstract P-29.
- Roig F. Flora medicinal mendocina. Mendoza: Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC. 2001.
- Roldán R, Melman N, Zeichen R, Bindstein E. Efecto diurético y toxicidad aguda de *Muehlenbeckia sagittifolia* (Ort.) Meissn. (Polygonaceae). VIII Simposio Argentino y XI Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Buenos Aires, Argentina. 2-6 ago 2004. Abstract P-115.
- Silva G de A. Contribuição ao estudo farmacognóstico de *Muehlenbeckia sagittifolia* Meiss. Tesis, Universidad Federal de Río Grande do Sul, Brasil, 1974.

ÍNDICE ANALÍTICO

A

- Acacia adenopa*..... 283
Acacia aroma..... 635
Acacia caven..... 283
Acacia cavenia..... 283
Acacia cebil..... 157
Acacia colubrina..... 157
Acacia farnesiana..... 283
Acacia huarango..... 635
Acacia lutea..... 635
Acacia moniliformis..... 635
Acaena acutifida..... 113
Acaena adscendens..... 113
Acaena canescens..... 113
Acaena hirta..... 113
Acaena humilis..... 113
Acaena krausiei..... 113
Acaena laevigata..... 113
Acaena macrostemon..... 113
Acaena magellanica..... 113
Acaena neglecta..... 113
Acaena rubescens..... 113
Acanea venulosa..... 113
Acanthospermum australe..... 613
Acanthospermum hispidum..... 625
Acanthospermum humile..... 625
Acanthostyles buniifolium..... 245
Acanthoxanthium spinosum..... 177
Acathospermum xanthiooides..... 613
Achyrocline candicans..... 369
Achyrocline satureioides..... 369
Acmella decumbens..... 427
Actinostemon brasiliensis..... 355
Adipera corymbosa..... 601
Aloysia citriodora..... 165
Aloysia gratissima..... 173
Aloysia lycioides..... 173
Aloysia polystachia..... 103
Aloysia triphylla..... 165
Alternanthera achyrantha..... 689
Alternanthera pungens..... 689

- Alternanthera repens*..... 689
Amaranthus caudatus..... 55
Amaranthus cruentus..... 55
Amaranthus hybridus..... 735
Amaranthus leucospermus..... 55
Amaranthus quitensis..... 735
Amaranthus sanguineus..... 55
Ambaiba adenopus..... 61
Ambaiba pachystachya..... 61
Anadenanthera colubrina..... 157
Argemone leiocarpa..... 139
Argemone mexicana..... 139
Argemone mucronata..... 139
Argemone sexvalis..... 139
Argemone subfusiformis..... 139
Argemone versicolor..... 139
Argemone vulgaris..... 139
Aristolochia triangularis..... 387
Aristotelia chilensis..... 363
Aristotelia glabra..... 363
Aristotelia glandulosa..... 363
Artemisia copa..... 225
Ascherion crenata..... 451
Asclepias bicolor..... 97
Asclepias curassavica..... 97
Asclepias nivea..... 97
Asterandra sellowiana..... 589
Atamisquea emarginata..... 81
Atriplex ambrosioides..... 435

B

- Baccharis articulata*..... 147, 148
Baccharis crispa..... 149
Baccharis trimera..... 147
Bauhinia candicans..... 511
Bauhinia forficata..... 511
Bauhinia pruinosa..... 511
Berberis buxifolia..... 117
Berberis spinosissima..... 117
Bidens adhaerescens..... 69
Bidens alausensis..... 69
Bidens hirsuta..... 69

<i>Bidens leucathema</i>	69
<i>Bidens montaubani</i>	69
<i>Bidens pilosa</i>	69
<i>Bidens reflexa</i>	69
<i>Bidens scandicina</i>	69
<i>Bixa Orellana</i>	21
<i>Blepharocalyx amarus</i>	77
<i>Blepharocalyx depauperatus</i>	77
<i>Blepharocalyx salicifolius</i>	77
<i>Blepharocalyx tweediei</i>	77
<i>Boaria moliniae</i>	359
<i>Boerhaavia caribea</i>	727
<i>Boerhaavia diffusa</i>	727
<i>Boerhaavia paniculada</i>	727
<i>Boerhaavia viscosa</i>	727
<i>Brathys connota</i>	109
<i>Buddleja globosa</i>	471
<i>Bulnesia sarmientoi</i>	467
<i>Bystropogon minutes</i>	415

C

<i>Calacinum sagittifolium</i>	739
<i>Capparis atamisquea</i>	81
<i>Cardomindun majus</i>	133
<i>Carica hermaphrodita</i>	477
<i>Carica jimenezii</i>	477
<i>Carica papaya</i>	477
<i>Carica peltata</i>	477
<i>Cassia corymbosa</i>	601
<i>Cassia crassifolia</i>	601
<i>Cassia falcata</i>	601
<i>Castiglionia lobata</i>	521
<i>Cecropia adenopus</i>	61
<i>Cecropia lyratiloba</i>	61
<i>Cecropia pachystachya</i>	61
<i>Cedrela alliacea</i>	161
<i>Cedrela balansae</i>	161
<i>Cedrela barbata</i>	161
<i>Cedrela brasiliensis</i>	161
<i>Cedrela brunelliodes</i>	161
<i>Cedrela fissilis</i>	161
<i>Cedrela longiflora</i>	161
<i>Cedrela macrocarpa</i>	161
<i>Cedrela tubiflora</i>	161
<i>Celastrus maytenus</i>	359
<i>Celastrus spinifolium</i>	207
<i>Celosia echinata</i>	689
<i>Celtis sellowiana</i>	609
<i>Celtis spinosa</i>	609
<i>Celtis tala</i>	609
<i>Ceratocephalus decumbens</i>	427
<i>Chamaecyse serpens</i>	723
<i>Chamaefistula corymbosa</i>	601
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	435
<i>Chenopodium anthelminticum</i>	435

<i>Chenopodium graveolens</i>	705
<i>Chenopodium integrifolium</i>	435
<i>Chenopodium spathulatum</i>	435
<i>Chinopodium gilliesii</i>	415
<i>Chuquiraga avellaneda</i>	555
<i>Cissampelos diversa</i>	237
<i>Cissampelos acuminata</i>	237
<i>Cissampelos argentea</i>	237
<i>Cissampelos cordata</i>	237
<i>Cissampelos cordifolia</i>	237
<i>Cissampelos difusa</i>	237
<i>Cissampelos elata</i>	237
<i>Cissampelos glaucecens</i>	237
<i>Cissampelos madagascariensis</i>	237
<i>Cissampelos microcarpa</i>	237
<i>Cissampelos monoica</i>	237
<i>Cissampelos orbiculata</i>	237
<i>Cissampelos pareira</i>	237
<i>Cissampelos tetrandra</i>	237
<i>Cissus brevipes</i>	639
<i>Cissus canescens</i>	639
<i>Cissus compressicaulis</i>	639
<i>Cissus obtusiata</i>	639
<i>Cissus sycoides</i>	639
<i>Coccoloba sagittata</i>	739
<i>Cocculus orbiculatus</i>	237
<i>Cochranea anchusaefolia</i>	311
<i>Colliguaya integerrima</i>	267
<i>Commelina angustifolia</i>	675
<i>Commelina bracteosa</i>	675
<i>Commelina elegans</i>	675
<i>Commelina erecta</i>	675
<i>Commelina undulata</i>	675
<i>Commelina virginica</i>	675
<i>Coniza articulata</i>	147
<i>Conyza bonariensis</i>	663
<i>Conyza hispida</i>	663
<i>Conyza linearis</i>	663
<i>Conyza linifolia</i>	663
<i>Conyzia sagittalis</i>	685
<i>Corallodendron crista-galli</i>	595
<i>Coreopsis leucantha</i>	69
<i>Coronopus didymus</i>	381
<i>Covillea divaricada</i>	327
<i>Croton succirubrus</i>	583
<i>Croton urucurana</i>	583
<i>Curcas purgans</i>	521
<i>Cyclolepis genistoides</i>	459
<i>Cynanchum odoratum</i>	617

D

<i>Diasperus niruri</i>	565
<i>Dissopetalum mauritianum</i>	237
<i>Dorstenia amazonica</i>	221
<i>Dorstenia brasiliensis</i>	221

<i>Dorstenia heingeri</i>	221
<i>Dorstenia montana</i>	221
<i>Dorstenia montevidensis</i>	221
<i>Dorstenia pernambucana</i>	221
<i>Dorstenia sabanensis</i>	221
<i>Dorstenia tomentosa</i>	221
<i>Drimys chilensis</i>	129
<i>Drimys granatensis</i>	129
<i>Drimys mexicana</i>	129
<i>Drimys winteri</i>	129

E

<i>Echtrus mexicanus</i>	139
<i>Echtrus triviales</i>	139
<i>Eichhornia crassipes</i>	31
<i>Eichhornia speciosa</i>	31
<i>Embothrium hirsutum</i>	561
<i>Embotrium obliquum</i>	561
<i>Empetrum pinnatum</i>	667
<i>Ephedra americana</i>	517
<i>Ephedra andina</i>	517
<i>Ephedra flava</i>	631
<i>Ephedra triandra</i>	631
<i>Equisetum giganteum</i>	191
<i>Equisetum martii</i>	191
<i>Equisetum ramosissimum</i>	191
<i>Equisetum xilochaetum</i>	191
<i>Erigeron bonariensis</i>	663
<i>Erigeron crispus</i>	663
<i>Erodium cicutarium</i>	43
<i>Erodium millefolium</i>	43
<i>Erodium moranense</i>	43
<i>Erodium praecox</i>	43
<i>Erythrina crista-galli</i>	595
<i>Erythrina fasciculata</i>	595
<i>Erythrina lauriflora</i>	595
<i>Erythrina pulcherrima</i>	595
<i>Ethulia bidentis</i>	93
<i>Eugenia brasiliiana</i>	531
<i>Eugenia depauperata</i>	77
<i>Eugenia elliptica</i>	77
<i>Eugenia microphylla</i>	531
<i>Eugenia uniflora</i>	531
<i>Eupatorium buniifolium</i>	245
<i>Eupatorium crithmifolium</i>	245
<i>Eupatorium pinnatifidum</i>	245
<i>Eupatorium rebaudianum</i>	693
<i>Eupatorium virgatum</i>	245
<i>Euphorbia serpens</i>	723
<i>Euphorbia serpyllifolia</i>	723

F

<i>Fabiana imbricata</i>	463
<i>Flaveria bidentis</i>	93

G

<i>Gaillardia megapotamica</i>	621
<i>Gelsenium avellaneda</i>	343
<i>Gentianella achalensis</i>	419
<i>Geoffroea decorticans</i>	233
<i>Geoffroea spinosa</i>	233
<i>Geranium cicutarium</i>	43
<i>Gnaphalium candicans</i>	369
<i>Gnaphalium gaudichaudianum</i>	370
<i>Gnaphalium satureioides</i>	369
<i>Gnaphalium suaveolens</i>	685
<i>Gourliea chilensis</i>	233
<i>Gourliea decorticans</i>	233
<i>Gourliea spinosa</i>	233
<i>Guaiaba pyriformis</i>	291
<i>Guajava pyrifera</i>	291

H

<i>Handroanthus avellaneda</i>	343
<i>Haplopappus baylahuen</i>	89
<i>Haplopappus rigidus</i>	89
<i>Heimia salicifolia</i>	549
<i>Heliotropium amplexicaule</i>	311
<i>Heliotropium anchusaefolium</i>	311
<i>Heliotropium lithospermifolium</i>	311
<i>Heteranthera formosa</i>	31
<i>Howardia triangularis</i>	387
<i>Huperzia saururus</i>	197
<i>Hypericum chlorophyllum</i>	109
<i>Hypericum connatum</i>	109
<i>Hypericum cyathifolium</i>	109

I

<i>Ilex paraguariensis</i>	709
<i>Illecebrum achyrantha</i>	689

J

<i>Jacaranda chelonia</i>	323
<i>Jacaranda filicifolia</i>	323
<i>Jacaranda mimosifolia</i>	323
<i>Jacaranda ovalifolia</i>	323
<i>Jathropa curcas</i>	521
<i>Jathropa moluccana</i>	521
<i>Jodina bonariensis</i>	605
<i>Jodina cuneifolia</i>	605
<i>Jodina rhombifolia</i>	605
<i>Jodina ruscifolia</i>	605

K

<i>Karkinetrum hastatum</i>	739
-----------------------------------	-----

L

<i>Lantana aculeata</i>	335
<i>Lantana alba</i>	575

<i>Lantana armata</i>	335
<i>Lantana camara</i>	335
<i>Lantana citrata</i>	575
<i>Lantana crocea</i>	335
<i>Lantana glandulosissima</i>	335
<i>Lantana scandens</i>	335
<i>Lantana horrida</i>	335
<i>Lantana mista</i>	335
<i>Lantana tiliifolia</i>	335
<i>Larrea divaricata</i>	327
<i>Lepidium didymus</i>	381
<i>Leptilon bonariense</i>	663
<i>Ligaria cuneifolia</i>	409
<i>Limonium brasiliense</i>	307
<i>Lippia alba</i>	575
<i>Lippia aprica</i>	536
<i>Lippia asperifolia</i>	575
<i>Lippia balsamea</i>	575
<i>Lippia boliviiana</i>	315
<i>Lippia capensis</i>	575
<i>Lippia citriodora</i>	165
<i>Lippia crenata</i>	575
<i>Lippia dispalpa</i>	536
<i>Lippia germinata</i>	575
<i>Lippia globiflora</i>	575
<i>Lippia integrifolia</i>	315
<i>Lippia lycioides</i>	173
<i>Lippia polystachia</i>	103
<i>Lippia turbinata</i>	536
<i>Lippia virgata</i>	575
<i>Lithraea aroerinha</i>	403
<i>Lithraea molloides</i>	403
<i>Lithraea ternifolia</i>	403
<i>Lomatia hirsuta</i>	561
<i>Lomatia obliqua</i>	561
<i>Loranthus cuneifolius</i>	409
<i>Luehea divaricata</i>	85
<i>Lycopodium andinum</i>	197
<i>Lycopodium crassum</i>	197
<i>Lycopodium saururus</i>	197

M

<i>Margyricarpus pinnatus</i>	667
<i>Margyricarpus setosus</i>	667
<i>Marsea bonariensis</i>	663
<i>Maytenus boaria</i>	359
<i>Maytenus chilensis</i>	359
<i>Maytenus ilicifolia</i>	207
<i>Maytenus lorentzii</i>	203
<i>Maytenus paraguariensis</i>	203
<i>Maytenus vitis-idaea</i>	203
<i>Melampodium australe</i>	613
<i>Menispermum sagittatum</i>	739
<i>Micromeria eugeniooides</i>	415
<i>Micromeria gilliesii</i>	415

<i>Micropteryx fasciculata</i>	595
<i>Mikania araucana</i>	287
<i>Mikania humilis</i>	287
<i>Mikania niederleinii</i>	287
<i>Mikania periplocifolia</i>	287
<i>Mikania scandens</i>	287
<i>Milleria contrayerba</i>	93
<i>Mimosa caven</i>	283
<i>Mimosa cavenia</i>	283
<i>Mimosa colubrina</i>	157
<i>Minthostachys mollis</i>	495
<i>Minthostachys verticillata</i>	495
<i>Mirabilis dichotoma</i>	261
<i>Mirabilis jalapa</i>	261
<i>Mirabilis odorata</i>	261
<i>Molina trimera</i>	147
<i>Morrenia odorata</i>	617
<i>Muehlenbeckia sagittifolia</i>	739
<i>Mulinum leoninum</i>	423
<i>Mulinum proliferum</i>	423
<i>Mulinum spinosum</i>	423

N

<i>Napaea rhombifolia</i>	271
<i>Neoschroetera divaricada</i>	327
<i>Nesaea salicifolia</i>	549
<i>Nesaea syphilitica</i>	549
<i>Nicotiana glauca</i>	445
<i>Nyctago jalapa</i>	261

O

<i>Oreosphacus parvifolia</i>	415
-------------------------------	-----

P

<i>Papaya vulgaris</i>	477
<i>Papaya carica</i>	477
<i>Papaya edulis</i>	477
<i>Papaya sativa</i>	477
<i>Parkinsonia aculeata</i>	183
<i>Parkinsonia thornberi</i>	183
<i>Passiflora coerulea</i>	487
<i>Petiveria alliacea</i>	501
<i>Petiveria foetida</i>	501
<i>Phyllanthus asperulatus</i>	565
<i>Phyllanthus filiformis</i>	565
<i>Phyllanthus lathyroides</i>	565
<i>Phyllanthus niruri</i>	565
<i>Phyllanthus sellowianus</i>	589
<i>Phytolacca arborea</i>	431
<i>Phytolacca dioica</i>	431
<i>Phytolacca populifolia</i>	431
<i>Piaropus crassipes</i>	31
<i>Picraena palo-amargo</i>	451
<i>Picramnia crenata</i>	451
<i>Picrasma crenata</i>	451

<i>Picrasma palo-amargo</i>	451
<i>Piptadenia cebil</i>	157
<i>Piptadenia colubrina</i>	157
<i>Piptadenia macrocarpa</i>	157
<i>Pircunia dioica</i>	431
<i>Pluchea sagittalis</i>	685
<i>Pluchea suaveolens</i>	685
<i>Polygonum acre</i>	679
<i>Polygonum epilobioides</i>	679
<i>Polygonum hidropiperoides</i>	679
Polygonum punctatum	679
<i>Polygonum robustius</i>	679
<i>Polygonum sagittifolium</i>	739
<i>Polymnia edulis</i>	655
<i>Polymnia sonchifolia</i>	655
<i>Pontederia azurea</i>	31
<i>Pontederia crassipes</i>	31
Prosopis alba	47
<i>Prosopis atacamensis</i>	47
<i>Prosopis siliquastrum</i>	47
<i>Psicattanthus cuneifolius</i>	409
<i>Psicattanthus hortonii</i>	409
<i>Psicattanthus peruanus</i>	409
Psidium guajava	291
<i>Psidium pomiferum</i>	291
<i>Psidium pyriferum</i>	291

Q

<i>Quinchamalium procumbens</i>	557
Quinchamaliun chilense	557
<i>Quinchamaliun patagonica</i>	557

R

<i>Renealmia usneoides</i>	187
<i>Rudbeckia decumbens</i>	427

S

<i>Sacortheca bahiensis</i>	395
Samallanthus sonchifolius	655
<i>Sapindus divaricatus</i>	319
<i>Sapindus forsythii</i>	319
<i>Sapindus inaequalis</i>	319
<i>Sapindus peruvianus</i>	319
Sapindus saponaria	319
<i>Sarcoca dioica</i>	431
<i>Sarotha connate</i>	109
<i>Satureja eugenoides</i>	415
<i>Satureja gilliesii</i>	415
Satureja parvifolia	415
<i>Schinus aroeira</i>	395
<i>Schinus biluminosus</i>	35
<i>Schinus leucocarpus</i>	403
Schinus molle	35
<i>Schinus molleoides</i>	403
Schinus terebenthifolius	395

<i>Schkukhria abrotanoides</i>	123
<i>Schkukhria bonariensis</i>	123
Schkukhria pinnata	123
<i>Schroeterella divaricata</i>	327
Sebastiania brasiliensis	355
<i>Selinum laxum</i>	423
<i>Selinum proliferum</i>	423
<i>Selinum spinosum</i>	423
<i>Senebiera didyma</i>	381
<i>Senebiera pinnatifida</i>	381
Senecio graveolens	229
Senna corymbosa	601
<i>Sida adusta</i>	271
<i>Sida compressa</i>	271
<i>Sida hondensis</i>	271
Sida rhombifolia	271
<i>Sida ruderata</i>	271
<i>Sida unicornis</i>	271
<i>Siphaulax glabra</i>	445
<i>Solanum concisum</i>	277
Solanum sisymbriifolium	277
Solidago chilensis	645
<i>Solidago linearifolia</i>	645
<i>Solidago marginella</i>	645
<i>Spilanthes decumbens</i>	427
<i>Statice brasiliense</i>	307
<i>Stenocalyx affinis</i>	531
<i>Stenocalyx glaber</i>	531
<i>Stenocalyx michelii</i>	531
<i>Stenocalyx uniflorus</i>	531
Stevia rebaudiana	693
<i>Stillingia brasiliensis</i>	355
<i>Strepsia usenoides</i>	187

T

<i>Tabebuia adenophylla</i>	343
<i>Tabebuia avellaneda</i>	343
Tabebuia impetiginosa	343
<i>Tabebuia integra</i>	343
<i>Tabebuia nicaraguenses</i>	343
<i>Tagetes bonariensis</i>	249
<i>Tagetes glandulifera</i>	249
<i>Tagetes glandulosa</i>	249
Tagetes minuta	249
<i>Tagetes porophyllum</i>	249
<i>Telanthera pungens</i>	689
<i>Teloxyss graveolens</i>	705
Terminalia australis	457
<i>Tillandsia aérantha</i>	187
<i>Tillandsia bryoides</i>	187
<i>Tillandsia capillaries</i>	187
<i>Tillandsia filliformis</i>	187
<i>Tillandsia pendula</i>	187
<i>Tillandsia recurvata</i>	187
<i>Tillandsia trichoides</i>	187

<i>Tillandsia usneoides</i>	187
<i>Tricodylus oblicua</i>	561
<i>Tropaeolum elatum</i>	133
<i>Tropaeolum hortense</i>	133
<i>Tropaeolum hybridum</i>	133
<i>Tropaeolum majus</i>	133
<i>Tropaeolum quinquelobun</i>	133
<i>Turnera aphrodisiaca</i>	255
<i>Turnera diffusa</i>	255

U

<i>Usnea densirostra</i>	671
--------------------------------	-----

V

<i>Vachellia lutea</i>	635
<i>Verbena citriodora</i>	165
<i>Verbena littoralis</i>	651
<i>Verbena triphylla</i>	165
<i>Vitis sycioides</i>	639

W

<i>Werneria lorentziana</i>	541
<i>Werneria poposa</i>	541
<i>Winterana aromatica</i>	129
<i>Winterana romantica</i>	129

X

<i>Xanthium catharticum</i>	177
<i>Xanthium cavanillesii</i>	17
<i>Xanthium spinosum</i>	177
<i>Xenopoma eugenoides</i>	415

Z

<i>Zizyphus mistol</i>	391
<i>Zizyphus oblongifolius</i>	391
<i>Zizyphus weberbauern</i>	391
<i>Zuccagnia punctata</i>	545