

# UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

## **“ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E INMUNOESTIMULANTE DE DOS ESPECIES DEL GÉNERO *UNCARIA* - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

### **Autores:**

Carolin Viviana Chaca Maxi

CI: 0150070357

carolinchaca.m@gmail.com

José Estuardo Naranjo Miranda

CI: 0604057968

josenaran1995@gmail.com

### **Directora:**

Dra. María Elena Cazar Ramírez

CI: 0602243800

### **Asesora:**

Dra. Sonia Amayra Goercke Torres

CI: 0102155280

**Cuenca - Ecuador**

**17-mayo-2022**

## Resumen

**Introducción:** El organismo desata un proceso inflamatorio como respuesta inicial e inespecífica frente a estímulos físicos, químicos o microbiológicos, con el objetivo de remediar y limitar la lesión o daño ocasionado. El sistema inmune actúa como mecanismo de defensa frente a agentes patógenos, generando una variedad de células y moléculas especializadas en reconocer y eliminar al agente nocivo, por lo tanto, es importante realizar una investigación sobre los efectos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* en tratamientos antiinflamatorios e inmunoestimulantes. **Objetivo general:** Analizar la información existente, desde 2015 a 2021, sobre compuestos y metabolitos con actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante de dos especies del género *Uncaria*. **Metodología:** Revisión bibliográfica de tipo documental; se incluyeron un total de 24 artículos y publicaciones; correspondientes al periodo entre 2015 a 2021, la búsqueda de información se realizó en bases de datos como ScienceDirect (ELSEVIER®), PubMed, Scielo y mediante el buscador Google Scholar, se excluyó información de años anteriores a los mencionados, artículos no originales cuya información y veracidad no esté clara. **Resultados:** Se obtuvo información acerca de los extractos y compuestos de *U. tomentosa* y *U. guianensis*, en donde se reportan metabolitos como alcaloides, antocianidinas, flavonoides, esteroides, taninos, etc., atribuyéndose la actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante a los alcaloides oxindol pentacíclicos y tetracíclicos debido a su acción sobre el sistema nervioso e inmune, siendo la mitrafilina el alcaloide mayoritario y el flavonol Kaempferitrina producido únicamente en *U. guianensis*. La sinergia de los metabolitos en las dos especies ha permitido obtener una mejor respuesta terapéutica, por lo que recomiendan no aislar a los mismos. Así también, se han reportado extractos de *U. tomentosa* y *U. guianensis* con actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante, principalmente hidroalcohólicos, etanólicos y alcohólicos. **Conclusión:** Debido al incremento de afecciones de tipo inflamatorio e inmune a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados, en esta investigación se propone a las especies de *U. tomentosa* y *U. guianensis* como una importante fuente de compuestos antiinflamatorios e inmunoestimulantes, de los cuales se considera a los alcaloides oxindólicos responsables de dichas acciones terapéuticas. Por este motivo se recomienda estudiar la elaboración de nuevas fórmulas medicinales a base de plantas que alcancen el objetivo terapéutico deseado, además de poseer menor citotoxicidad con respecto a medicamentos más complejos y que sean de apoyo en el tratamiento de diversas afecciones de interés.

**Palabras claves:** *Uncaria tomentosa*. *Uncaria guianensis*. Antiinflamatorio. Inmunoestimulante.

## Abstract:

**Introduction:** Our organism triggers an inflammatory process as an initial and non-specific response to physical, chemical or microbiological stimuli, in order to remedy and limit the injury or damage caused. The immune system acts as a defense mechanism against pathogens, generating a variety of cells and molecules specialized in recognizing and eliminating the harmful agent, so it is important to investigate the effects of *Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis* in anti-inflammatory and immunostimulant treatments. **Main Objective:** To analyze current information, from 2015 to 2021, on compounds and metabolites with anti-inflammatory and immunostimulant activity of two species of *Uncaria* genus. **Methodology:** Bibliographic review of documentary type; a total of 24 articles and publications were included; corresponding to the period between 2015 to 2021, the information search was carried out in databases such as ScienceDirect (ELSEVIER®), PubMed, Scielo and through the Google Scholar search engine, information from previous years to those mentioned, non-original articles whose information and veracity is not clear were excluded. **Results:** Information was obtained about the extracts and compounds of *U. tomentosa* and *U. guianensis*, where metabolites such as alkaloids, anthocyanidins, flavonoids, sterols, tannins, etc., were reported, the anti-inflammatory and immunostimulant activity is attributed to the pentacyclic and tetracyclic oxindole alkaloids due to their action on the nervous and immune systems, with mitraphylline being the major alkaloid and the flavanol Kaempferitrin produced only in *U. guianensis*. The synergy of the metabolites in the two species has allowed obtaining a better therapeutic response, so it is recommended not to isolate them. In addition, extracts of *U. tomentosa* and *U. guianensis* with anti-inflammatory and immunostimulant activity have been reported, mainly hydroalcoholic, ethanolic and alcoholic extracts. **Conclusion:** Due to the increase of inflammatory and immunological disorders worldwide, especially in underdeveloped countries, this research proposes *U. tomentosa* and *U. guianensis* species as an important source of anti-inflammatory and immunostimulant compounds, of which oxindole alkaloids are considered responsible for these therapeutic actions. Therefore, it is recommended to study the development of new medicinal formulas based on plants that achieve the desired therapeutic objective, in addition to having less cytotoxicity with respect to more complex drugs and that are supportive in the treatment of various conditions of interest.

**Keywords:** *Uncaria tomentosa*. *Uncaria guianensis*. Anti-inflammatory. Immunostimulant.

## CONTENIDO

CONTENIDO.....	4
INDICE DE TABLAS .....	6
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	6
GLOSARIO.....	11
DEDICATORIA .....	12
AGRADECIMIENTO .....	14
CAPÍTULO 1 .....	16
1.1 Introducción .....	16
1.2 Objetivos Generales y específicos .....	19
1.2.1 Objetivo general.....	19
1.2.2 Objetivos específicos .....	19
CAPÍTULO 2 .....	20
Contenido teórico .....	20
2.2 Mecanismos fisiológicos de la inflamación y alternativas terapéuticas basadas en metabolitos vegetales .....	21
2.3 Sistema inmunitario y actividad inmunoestimulante de productos naturales .....	24
2.3.1 Activación de la respuesta inmune.....	24
2.3.2 Regulación de la respuesta inmune .....	25
2.3.3 Resolución de la respuesta inmune .....	25
2.3.4 Inmunoestimulantes .....	25
2.4 El género <i>Uncaria</i> como fuente de metabolitos antiinflamatorios e inmunoestimulantes .....	26
2.5 <i>Uncaria tomentosa</i> como fuente de metabolitos bioactivos .....	27
2.6 <i>Uncaria guianensis</i> como fuente de metabolitos bioactivos .....	29
2.7 Potencial farmacológico de <i>Uncaria tomentosa</i> y <i>Uncaria guianensis</i> .....	30
CAPÍTULO 3 .....	31
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
3.1 Diseño y tipo de estudio .....	31
3.2 Universo y muestra .....	31
3.3 Criterios de inclusión .....	31
3.4 Criterios de exclusión.....	31

3.5 Metodología.....	32
CAPÍTULO 4.....	34
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
4.1 RESULTADOS.....	34
4.1.1 Usos tradicionales y potencial de extractos orgánicos de <i>Uncaria tomentosa</i> y <i>Uncaria guianensis</i> .....	34
4.1.2 Actividad biológica de <i>Uncaria tomentosa</i> y <i>Uncaria guianensis</i> en procesos antiinflamatorios e inmunoestimulantes. ....	39
4.1.2.1 Actividad Antiinflamatoria .....	39
4.1.2.2 Actividad Inmunoestimulante .....	43
4.2 DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	51
RECOMENDACIONES.....	52
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS .....	53

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Alcaloides mayoritarios presentes en <i>U. tomentosa</i> , colectada en diferentes lugares de la selva peruana .....	28
<b>Tabla 2</b> Descripción de los usos medicinales tradicionales de la uña de gato .....	36
<b>Tabla 3</b> Bioactividad de extractos de <i>Uncaria tomentosa</i> .....	39
<b>Tabla 4</b> Alcaloides del extracto seco de raíz de <i>U. tomentosa</i> determinado por HPLC ....	40

## INDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1</b> Estructura Química de la Mitrafilina.....	40
<b>Ilustración 2</b> <i>Uncaria</i> como antiinflamatorio .....	42
<b>Ilustración 3</b> <i>Uncaria</i> como Inmunoestimulante .....	47

## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Carolin Viviana Chaca Maxi, autora del trabajo de titulación "ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E INMUNOESTIMULANTE DE DOS ESPECIES DEL GENERO *UNCARIA* – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 17 de mayo del 2022



---

Carolin Viviana Chaca Maxi

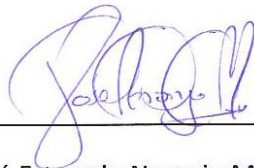
C.I: 015007035-7

## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

José Estuardo Naranjo Miranda, autor del trabajo de titulación "ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E INMUNOESTIMULANTE DE DOS ESPECIES DEL GENERO *UNCARIA* – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 17 de mayo del 2022



---

José Estuardo Naranjo Miranda

C.I: 060405796-8



## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Carolin Viviana Chaca Maxi en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E INMUNOESTIMULANTE DE DOS ESPECIES DEL GENERO *UNCARIA* – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de mayo del 2022



---

Carolin Viviana Chaca Maxi

C.I: 015007035-7

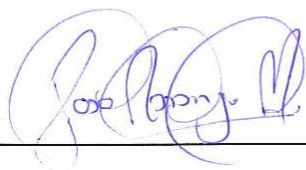
## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

José Estuardo Naranjo Miranda en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E INMUNOESTIMULANTE DE DOS ESPECIES DEL GENERO *UNCARIA* – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de mayo del 2022



---

José Estuardo Naranjo Miranda

C.I: 060405796-8

## GLOSARIO

- **ABE:** Extracto Acuoso de Corteza (por sus siglas en inglés)
- **ALE:** Extracto Acuoso de Hojas (por sus siglas en inglés)
- **APC:** Células presentadoras de antígeno
- **Cataplasma:** Tratamiento tópico de consistencia blanda habitualmente caliente
- **CFA:** Complejo Adyuvante de Freud
- **COX:** Ciclooxygenasa
- **DCm:** Células dendríticas mieloides
- **DENV:** Virus del Dengue
- **<sup>1</sup>H NMR:** Resonancia Magnética Nuclear Monodimensional de Hidrógeno
- **HPLC:** Cromatografía Líquida de Alta Resolución
- **Huh:** Línea celular de carcinoma de hepatocitos humanos
- **IL:** Interleucina
- **INF:** Interferón
- **M1:** Macrófagos antiinflamatorios
- **M2:** Macrófagos proinflamatorios
- **MIF:** Factor Inhibidor de la migración de Macrófagos
- **MS:** Espectrometría de Masas
- **NF - κB:** Factor Nuclear Kappa Beta de células B activas.
- **NMR:** Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear
- **NO:** Óxido Nítrico
- **NP:** Difenilboriloxietilamina metanólico
- **PAMP's:** Patrones Microbianos Asociados a Patógenos
- **POA:** Alcaloides Oxindol Pentacíclicos
- **PRRS:** Receptores de Reconocimiento de Patógenos
- **ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno
- **TLC:** Cromatografía de Capa Fina
- **TLR's:** Receptores tipo Toll
- **TOA:** Alcaloides Oxindol Tetracíclicos
- **UG:** *Uncaria guianensis*
- **UGB:** Extracto hidroalcohólico de corteza de *U. guianensis*
- **UGL:** Extracto hidroalcohólico de hojas de *U. guianensis*
- **UT:** *Uncaria tomentosa*
- **UT-TOA:** Extracto hidroalcohólico de *Uncaria tomentosa* con 5,03% de alcaloides oxindólicos totales
- **UPLC:** Cromatografía Ultra Alta Resolución

## DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado principalmente a Dios y la Virgencita por haberme guiado en todo este largo camino, a mis queridos Padres Pedro y Ruth ya que sin su cariño, apoyo, paciencia, sustento, oración y confianza en mí no hubiera sido posible concluir mi carrera universitaria, espero estén orgullosos de mí; a mis Hermanos Vane y Pedrito por ser mi motivación e inspiración para salir adelante, a mis bebes canes Max y Dolly quienes me han acompañado algunas noches de desvelo a mi lado; a mis Abuelitos y demás familia quienes han sido un pilar fundamental en mi vida, pues la familia es en donde la vida comienza y el amor nunca termina. También se la dedico a mis amigos y amigas que forme en la querida U de Cuenca y en el trayecto de mi vida. Finalmente, me la dedico a mí misma porque a pesar de las adversidades y circunstancias que se han presentado en el camino, no me di por vencida y ahora estoy a punto de cumplir una de mis grandes metas, pues el tiempo de Dios es Perfecto

**Viviana Chaca**

Dentro de mi recorrido por la vida me he dado cuenta que sin un apoyo incondicional, sin un cariño y amor fraternal no se puede obtener muchas de las cosas que hasta hoy he logrado, es por eso que el presente trabajo se lo dedico a mi madre Pilar, quien ha sido mi ángel aquí en la tierra y a mi Padre José quien hace poco partió de este mundo sin verme obtener mi título profesional y ahora es mi ángel en el cielo, a ellos toda mi gratitud y mi amor eterno por su forma de crianza, educación y apoyo en todo lo que me he propuesto y lo he cumplido. A mis hermanos/as Pilar, María, Marco, Eduardo quienes han sido y siguen siendo mi ejemplo a seguir y quiero que se sientan orgullosos del hermano pequeño que han criado, han creído en mí siempre, me han enseñado a valorar todo lo que tengo y han fomentado en mí el deseo de superación y triunfo en la vida. Ahora puedo decir con mucho orgullo “LO HE LOGRADO FAMILIA”.

**José Naranjo M.**

## AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la bendición de tener unos Padres ejemplares, que nos han educado con valores y siempre al servicio de las personas, han sido mi inspiración, motivación y mi fortaleza, gracias por todo lo que han hecho por mí, por educarme y enseñarme a jamás darme por vencida, sin duda tengo a dos ángeles terrenales en mi vida, los amo mucho. Quiero agradecer a mis abuelitos y familia en general por haber estado en cada etapa de mi vida, a los maestros de la Facultad de Ciencias químicas, gracias por haber compartido sus conocimientos y formarnos para ser grandes profesionales, de manera especial quisiera agradecer también a nuestra tutora y asesora por el apoyo, paciencia y consejos que nos ha ayudado a concluir este trabajo final y como no a mi compañero de tesis gracias por haberme acompañado no solo estos últimos meses si no durante lo largo de nuestra carrera, sabía que lo lograríamos. Finalmente agradezco a las personas que fueron parte de todo este proceso ya que a pesar de las circunstancias que estamos viviendo hoy en día, encontrar gente buena es una bendición.

**Viviana Chaca**

Como no agradecer en primer lugar a Dios por darme la vida y la fuerza necesaria para no rendirme jamás. A mis padres, hermanos/as, sobrinos/as quienes me han apoyado en cada paso que he dado, me he caído y me he levantado con su ayuda, he sufrido la soledad de ser foráneo y he logrado muchas metas y sueños. A mis amigos y conocidos que han sido fundamentales en esta travesía llamada vida pues a la mayoría de ellos los he considerado como mi segunda familia. A nuestra tutora y asesora de tesis por su cariño, comprensión, paciencia y apoyo durante la realización de este trabajo. Finalmente, millón gracias a mi compañera de tesis, quien ha sido la mujer más comprensiva, con quien hemos pasado largas noches de trabajos de clase, infinidad de alegrías y tristezas, nos hemos caído, pero hemos seguido firmes, ante todo, iniciamos juntos y lo acabamos juntos, ahora es nuestro turno. Millón bendiciones.

**José Naranjo M.**

## CAPÍTULO 1

### 1.1 Introducción

Nuestro organismo desata un proceso inflamatorio como respuesta inicial e inespecífica frente a estímulos físicos, químicos o microbiológicos, con el objetivo de remediar y limitar la lesión o daño ocasionado. El sistema inmune actúa como mecanismo de defensa contra agentes patógenos generando una variedad de células y moléculas especializadas en reconocer y eliminar al agente nocivo. La incidencia de las enfermedades con respuesta inflamatoria e inmune se ha intensificado notablemente en los últimos años en relación con el acrecentamiento de la esperanza de vida, y debido a las condiciones variables de salud que constituyen un riesgo para la población y un desafío para los servicios de salud, junto con los cambios demográficos, sociales y económicos, la decadencia de la calidad de vida y el control sobre dichas enfermedades con respuesta inflamatoria e inmune, han constituido un problema de salud pública, siendo los países subdesarrollados los más afectados. Muchas de las veces las dos respuestas se presentan secuencialmente, por lo general se manifiestan sin causa conocida, por lo que el interés del estudio epidemiológico de las mismas ha incrementado con el fin de esclarecer su origen y poder sugerir un tratamiento eficaz que desacelere la evolución de estas afecciones (Monet et al., 2020) (García de Lorenzo et al., 2000). Actualmente, se conoce que la administración de productos inmunoestimulantes de origen natural o sintético facilita la respuesta inmunológica por mecanismos específicos o inespecíficos, sea por aumento de los mediadores implicados o por incremento del número de fagocitos, mejorando la respuesta inmune del individuo frente a situaciones de riesgo infeccioso. Por ello, en épocas con intensificación de los procesos respiratorios catarrales o gripales, se cree recomendable la administración de preparados farmacéuticos capaces de aumentar la resistencia inmunitaria, dentro de los cuales se hallan los provenientes de distintas plantas medicinales. Por este motivo, estas especies vegetales constituyen un objeto de investigación y desarrollo de fármacos, los cuales implican procesos de experimentación y caracterización de compuestos con potencial como recursos



terapéuticos para el tratamiento de afecciones que aflijan a la población (Garzón, 2019) (ACOFAR, 2017).

El procedimiento para la separación de principios activos de especies vegetales es la extracción, haciendo uso de diferentes solventes. Tradicionalmente se extraen sus componentes para consumo en forma de decocción, mezclando la planta medicinal con una mezcla de alcohol y agua o simplemente con agua. A mediados del siglo XX las técnicas cromatográficas tradicionales como cromatografía de capa fina (TLC), fueron ampliamente usadas en el aislamiento de productos. El advenimiento de la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), unido a técnicas de elucidación estructural, como la espectrometría de masas (MS) y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) han permitido mejorar la identificación de nuevos compuestos bioactivos de plantas medicinales (Ravipati et al., 2014).

La importancia del estudio de *Uncaria* se debe a las propiedades medicinales evidenciadas mediante investigaciones tanto experimentales, clínicas, así como su estudio fitoquímico, siendo la corteza la parte más utilizada de la planta. Las evidencias reportadas sobre especies del género *Uncaria* han demostrado ser beneficiosas como una alternativa para tratar procesos inflamatorios, principalmente *U. tomentosa* y *U. guianensis*, considerando los compuestos predominantes y más importantes del género, los alcaloides, por su propiedades terapéuticas a nivel del sistema inmunitario, además, es una de las plantas con mayor utilización en la Amazonía por la medicina ancestral la cual busca alcanzar similar actividad farmacológica de medicamentos comúnmente utilizados para tratar dichas afecciones y de esta manera, se acomode a las necesidades y sea accesible para la población. Por lo mismo, fomentar el estudio de las propiedades de *Uncaria* es importante principalmente para incentivar su cultivo y valor ecológico, ya que el uso indiscriminado de la misma puede conllevar a su extinción (Valdiviezo et al., 2020). Se han realizado estudios farmacológicos con extractos de *Uncaria guianensis* y *Uncaria tomentosa*, donde se demostraron sus efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antioxidantes, antidiabéticos, anti parkinsonianos, anticancerosos e inmunoestimulantes (Gomes et al, 2016). Además, se han reportado más de 150

compuestos clasificados en alcaloides, terpenoides y flavonoides, siendo los primeros los más abundantes. Estos a su vez se han dividido en alcaloides indol tetracíclicos (TOA) y pentacíclicos (POA) (Ravipati et al., 2014) (Zhang et al., 2015). Dichos alcaloides en especial los pentacíclicos (POA) ejercen su actividad primordialmente en el sistema inmune, conservando características inmunoestimulantes y antiinflamatorias (Alvarenga et al., 2015).

El alcaloide identificado como mayoritario en muchas especies del género *Uncaria* es la mitrafilina, molécula del grupo de los alcaloides indol pentacíclicos (Ravipati et al., 2014). Azevedo et al. (2018) realizaron un estudio con extractos acuosos de *U. tomentosa* para demostrar la disminución de la hiperreactividad bronquial e inflamación en un modelo murino de asma, en el extracto acuoso de corteza (ABE) y en el extracto acuoso de hojas (ALE). La aplicación de Cromatografía Líquida Ultra Alta Resolución (UPLC) permitió detectar mitrafilina, isomitrafilina, ácido clorogénico y ácido quinóvico, teniendo como resultado que ALE y ABE inhibieron la transcripción del NF-κB en cultivos celulares y ALE redujo la producción de IL-6, concluyendo que, aunque ABE y ALE presentaron diferente composición química, ambos inhibieron la producción de citocinas proinflamatorias in vitro. Además, Alvarenga et al. (2015), menciona que, a nivel del sistema inmune, el impacto inflamatorio se da primordialmente por evadir la activación de NF-κB. Los extractos de *U. tomentosa* han demostrado inhibir la expresión del gen “lipopolisacárido 11 inducido inducible Óxido Nítrico sintasa”, paralelamente a la activación del elemento de transcripción NF-κB así como la síntesis del TNF-α.

Las especies del género *Uncaria*, conocidas entre los indígenas y el saber popular como “uña de gato”, son lianas que crecen en la Amazonía de Sudamérica, donde se ha venido utilizando alrededor de casi 2.000 años en la medicina tradicional por sus propiedades antiinflamatorias, inmunoestimulantes, también es conocida por su utilidad para el tratamiento de diversas tumoraciones, diabetes, procesos virales, cáncer, irregularidades del ciclo menstrual y debilidad en general.

Por lo cual se desea recabar información reciente sobre el conocimiento desarrollado sobre este género y sus propiedades antiinflamatorias e inmunoestimulantes, se revisarán documentos de revistas científicas y fuentes

confiables publicadas en bases digitales desde los años 2015 a 2021, para de esta manera poder aportar con información actualizada acerca del tema de interés. Por lo antes mencionado se realiza una investigación sobre los efectos de la *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* en tratamientos antiinflamatorios e inmunoestimulantes.

## 1.2 Objetivos Generales y específicos

### 1.2.1 Objetivo general

Analizar la información existente, desde 2015 a 2021, sobre compuestos y metabolitos con actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante de dos especies del género *Uncaria*.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Recopilar la información sobre aislamiento y actividad biológica de extractos y compuestos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*, publicada en los últimos seis años en revistas y artículos científicos.
- Establecer, en base a la información recopilada, los extractos y compuestos activos de *U. tomentosa* y *U. guianensis* en procesos antiinflamatorios e inmunoestimulantes.
- Sistematizar la información obtenida en la revisión bibliográfica mediante cuadros informativos e infografías.
- Proponer, en base a la revisión realizada, el potencial de las especies de *Uncaria* como fuente de compuestos antiinflamatorios e inmunoestimulantes.

## CAPÍTULO 2

### Contenido teórico

#### 2.1 Plantas medicinales y su relevancia como fuentes de productos bioactivos

Desde la antigüedad el hombre ha mantenido una cercana relación con la naturaleza, siendo su mejor recurso las plantas, por su disponibilidad tanto en el uso doméstico, en alimentación y principalmente en medicina para aliviar y curar enfermedades o lesiones. Se han reportado alrededor de 50.0000 especies de plantas con utilidad medicinal. Al paso del tiempo la ciencia y la tecnología han tenido un gran avance, en donde los principios activos contenidos en las plantas han sido químicamente sintetizados y de acceso al público en farmacias. Sin embargo, existe gran inquietud con respecto a los efectos secundarios producidos por medicamentos químicos y la ineficacia de los mismos a largo plazo, es por esto que la búsqueda de alternativas naturales o complementarias se ha intensificado en los últimos años, así como también la práctica de la medicina tradicional, utilizando varios tipos de plantas en diferentes formas de preparación con el fin de prevenir, aliviar o curar dolencias que aquejen a la comunidad (Maldonado et al., 2020). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la medicina tradicional es considerada como el conjunto de prácticas, orientaciones y conocimientos basadas en teorías, experiencias y creencias sanitarias diversas en donde se incorporan medicinas basadas en plantas, animales y/o minerales, terapias espirituales, técnicas y ejercicios individuales o en combinación, con el fin de mantener el bienestar, tratar, prevenir y diagnosticar enfermedades (INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, 2021).

Las plantas medicinales contribuyen de manera trascendental en el sistema de salud principalmente en comunidades de pueblos rurales en países en desarrollo, son empleadas de manera frecuente para confrontar necesidades primarias de asistencia médica. Ecuador es uno de los países con mayor biodiversidad en el mundo, lo que le otorga un gran potencial en el uso de plantas como fuente de la medicina tradicional, los estudios en plantas medicinales y la etnobotánica se han

efectuado primordialmente en la región Andina y Amazonía, y consisten en su mayoría en la enumeración de las plantas con respecto al conocimiento y utilidad de la gente local y la descripción de los sistemas de salud tradicional en comunidades indígenas (Paredes et al., 2015)(Zambrano et al., 2015).

Freire (2017) afirma que las plantas tienen aplicaciones específicas debido a sus propiedades únicas, por lo cual se las utiliza como medicina natural tradicional, lo que las convierte en una alternativa para tratar enfermedades. A mediados del siglo XIX en amplias investigaciones de las propiedades químicas de las plantas se determinó que dentro de su metabolismo las mismas llegan a producir metabolitos secundarios.

Cruz & López (2014) afirman que las plantas medicinales son origen de elementos curativos, los mismos que son empleados a manera de materia prima para elaborar fármacos semisintéticos más complejos. Así también, la estructura química de los principios activos encontrados en las plantas medicinales sirve como referencia para producir drogas sintéticas, y dichos principios se utilizan como marcadores taxonómicos en la investigación de nueva medicina.

Por lo cual, en las últimas décadas se verifica un interés científico creciente por las plantas medicinales y los productos naturales, pues constituyen una fuente muy rica para la obtención de nueva medicina con propiedades mejoradas. Las plantas medicinales han sido incluidas en programas de prevención y atención de salud. Como resultado, aproximadamente el 80% de habitantes de países en vías de desarrollo las utiliza sistemáticamente (Rodríguez et al., 2020).

## **2.2 Mecanismos fisiológicos de la inflamación y alternativas terapéuticas basadas en metabolitos vegetales**

La inflamación es una respuesta fisiológica, un proceso tisular conformado por diversos fenómenos celulares, moleculares y vasculares cuyo objetivo es enfrentar agresiones de carácter físico, químico y biológico, estas pueden ser agudas o crónicas, dependiendo del tiempo de evolución. Existen tres aspectos básicos que enfatizan en el proceso inflamatorio, el primero es la focalización de la respuesta,

en donde se delimita la zona de lucha contra el agente agresor. El segundo aspecto es la respuesta inflamatoria inmediata, urgente y por lo tanto inespecífica pudiendo beneficiar posteriormente el desarrollo de una respuesta específica y el tercer aspecto, el foco inflamatorio atrae a las células inmunes de tejidos cercanos, estas alteraciones vasculares van a permitir además la llegada de moléculas inmunes desde el torrente sanguíneo (Bordés et al., 2010) (Ramírez, 2015).

Los signos clásicos de la inflamación son: calor, rubor, tumor y dolor. Los dos primeros involucran alteraciones vasculares con una acumulación sanguínea en el foco; el tumor es producto del edema y acumulación de células inmunes y el dolor es producido por la acción de mediadores sobre las terminaciones nerviosas del dolor (Bordés et al., 2010).

Se puede dividir la inflamación en cinco etapas:

- 1. Liberación de mediadores:** ocurre por diversas causas principalmente por el daño directo a la célula ocasionado por el agente agresor. Son moléculas liberadas o sintetizadas por el mastocito cuando este se activa, debido a la acción de determinados estímulos.
- 2. Efecto de los mediadores:** Estas moléculas causan alteraciones vasculares como la formación del edema y efectos quimiotácticos que ayudan a la llegada de células inmunes al foco inflamatorio.
- 3. Llegada de células inmunes al foco inflamatorio:** Su mayor parte provienen de la sangre o tejidos cercanos al foco inflamatorio.
- 4. Regulación del proceso inflamatorio:** Ciertos mediadores activados al actuar sobre receptores van a producir inhibición, consiguiendo un equilibrio o modulando la respuesta inflamatoria, dentro de estos se encuentran las Histaminas que actúan sobre receptores H<sub>2</sub>, inhibiendo la liberación de mediadores y la actividad de los neutrófilos, así como también la activación de células T mediadoras. También están las Prostaglandinas, eosinófilos, entre otros.

- 5. Reparación:** Se produce mediante la llegada de fibroblastos, los cuales van a proliferar y sintetizar colágeno, células epiteliales y vasos dentro de la herida, la activación de estos mediadores no se conoce claramente sin embargo se le atribuye dicha acción a la IL-1.

Enciso (2011) manifiesta que, en respuesta a lesiones, el tejido vivo vascularizado produce inflamación; la misma que puede ser causada por agentes químicos, biológicos o físicos. Lo que conlleva a liberar sustancias mediadoras como la serotonina, prostaglandinas, la bradiquinina, e histaminas las cuales inducen permeabilidad vascular.

Cuando el sistema nervioso sufre alguna alteración, puede llegar a provocar dolor como respuesta y cuando existe inflamación, el dolor tiene una mayor intensidad, debido a que se presionan las terminaciones nerviosas, por lo cual, para subsanar y disminuir esta alteración, se podría utilizar plantas medicinales que tengan efectos analgésicos y antiinflamatorios (Hidalgo, 2019).

Por ello, se investiga para establecer tratamientos eficaces en contra del proceso inflamatorio, una opción es utilizar plantas medicinales, las cuales, poseen propiedades antiinflamatorias en base a metabolitos secundarios como las cumarinas, flavonoides, taninos, antocianinas, etc. (Sharapin, 2000) (Boletín Latinoamericano del Caribe de Plantas medicinales y Aromáticas, 2009).

En el caso de infecciones o lesiones, los encargados de brindar protección a las células son los compuestos fenólicos que forman parte de los medicamentos antiinflamatorios. La estabilización de la membrana eritrocitaria permite disminuir el proceso de inflamación, evitando la liberación de elementos lisosómicos (enzimas proteasas y bactericidas), lo cual contribuye a la resistencia frente a la degradación proteolítica a partir de la estabilización de proteínas, como el colágeno (Harbone & Baxter, 1999).

## **2.3 Sistema inmunitario y actividad inmunoestimulante de productos naturales**

El sistema inmunitario es una red compleja de órganos, tejidos, y células capaces de protegernos frente a agentes nocivos o extraños generando una respuesta inmunitaria, la cual se categoriza en dos sistemas: Inmunidad innata e inmunidad adquirida. La inmunidad innata o natural, constituye la primera línea de defensa del organismo, no requiere exposición previa a un antígeno, es decir su respuesta es inmediata frente al invasor e incluye barreras físicas y defensas celulares como son las células fagocíticas, linfoides y polimorfonucleares. La inmunidad adquirida es un sistema específico, que por el contrario requiere la exposición previa a un antígeno, los patógenos que escapan del sistema innato se enfrentan con el sistema de inmunidad adquirida, el mismo que consta de respuestas celulares (células T) y humorales (linfocitos B) que el humano ha desarrollado durante su vida (Castellanos, 2020) (Delves, 2020).

Una protección inmunitaria satisfactoria, requiere tres procesos: activación, regulación, y resolución de la respuesta inmune

### **2.3.1 Activación de la respuesta inmune**

La activación de las células del sistema inmune sucede cuando un antígeno (Ag) extraño es reconocido por receptores de la superficie celular, los cuales pueden ser receptores ampliamente específicos, como los de reconocimiento del patrón por ejemplo: receptores de manosa, los depuradores y de tipo Toll en células dendríticas entre otros; estos reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos comunes además de moléculas producidas por células humanas sometidas a estrés o infección; así como también anticuerpos altamente específicos como los expresados sobre células B o receptores de células T expresados sobre células T. Posterior al reconocimiento del antígeno, el complejo formado antígeno-anticuerpo o complemento-microorganismo son interiorizados, la gran mayoría de microorganismos mueren luego de ser fagocitados, sin embargo otros impiden la capacidad de destrucción intracelular del fagocito, en este caso, las citocinas procedentes del linfocito T, principalmente el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), incita al



fagocito para la producción de más enzimas líticas y productos microbicidas potenciando la capacidad de destrucción o secuestro del microorganismo. Existen casos inusuales en donde el antígeno no es degradado rápidamente desencadenándose una respuesta inmunitaria adquirida a través del reconocimiento del antígeno por receptores altamente específicos sobre la superficie de células B y T, la cual inicia en el bazo para antígenos en circulación, ganglios linfáticos regionales para antígenos tisulares y tejidos linfoides asociados a mucosas por ejemplo amígdalas para antígenos mucosos (Delves, 2020).

### **2.3.2 Regulación de la respuesta inmune**

Precedida por los linfocitos T reguladores, los cuales ayudan a controlar la respuesta inmunitaria mediante la secreción de citocinas inmunodepresoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- $\beta$ ) o por mecanismos que dependen del contacto celular. La finalidad, es impedir respuestas autoinmunes y colaborar en la resolución de respuestas activas frente a antígenos extraños (Delves, 2020).

### **2.3.3 Resolución de la respuesta inmune**

Finaliza cuando el antígeno es eliminado o secuestrado, la secreción de citocinas disminuye y los linfocitos T citotóxicos sufren apoptosis y posterior fagocitosis evitando una consecuente inflamación (Delves, 2020).

### **2.3.4 Inmunoestimulantes**

Un inmunoestimulante es una sustancia que activa el sistema inmune causando una respuesta global, acelerando el reconocimiento y la eliminación de agentes patógeno-infecciosos y sustancias extrañas (Apines. & Amar, 2015) (Delves, 2020) (Castellanos, 2020).

Los inmunoestimulantes son usados a la par de los tratamientos como coadyuvantes, de esta manera se controla mejor los procesos infecciosos, potenciando a lo que vendría ser un tratamiento principal con fármacos y también evitando los efectos secundarios que podrían causar lesiones, además, estimula las

defensas de nuestro organismo a diferencia de los fármacos como el interferón  $\beta$ -1b, interferón  $\beta$ -1a que son inmunomoduladores comerciales y, por ende, tienen un costo elevado. Cabe resaltar que, a diferencia de otros fármacos, se debe encontrar la dosis adecuada, ya que, a elevadas dosis, los inmunoestimulantes naturales podrían no tener efecto en el organismo y se debería a una sobre estimulación del sistema inmunitario o por un tema de competencia por los receptores (Cárdenas, 2015).

## **2.4 El género *Uncaria* como fuente de metabolitos antiinflamatorios e inmunoestimulantes**

Gomes et al. (2016), Zhang et al. (2015) y Garzón (2019) señalan las características de la “uña de gato”, una planta utilizada por los nativos de la Amazonía para curar varias enfermedades. Su nombre tradicional se debe a que las lianas presentan espinas alargadas y semicurvas en forma de uñas, que permiten su adhesión a los árboles. Bajo esta denominación se encuentran alrededor de treinta y cuatro especies del género *Uncaria*, familia *Rubiaceae*, esparcidas principalmente por las regiones tropicales de Asia, África y Sudeste de América. Las especies de este género poseen un potencial terapéutico significativo; no obstante, las más conocidas y comerciadas a nivel mundial son *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*, que son utilizadas para tratar diversas afecciones como: asma, artritis, diabetes, procesos virales, procesos inflamatorios, tumores, entre otros. Según Greenme. (2017) diversos grupos étnicos de la Amazonía peruana, colombiana y ecuatoriana utilizan de distintas maneras estas plantas principalmente la corteza, para tratar la diabetes, inflamación del tracto urinario, reumatismo, dolor óseo, cicatrización de heridas, inflamación del estómago, entre otras convalecencias. De acuerdo con Zhang et al. (2015), se han realizado cientos de estudios acerca de la fitoquímica y farmacología del género *Uncaria* debido a su empleo medicinal, en los cuales se han aislado más de 200 compuestos químicos, en donde incluyen alcaloides, flavonoides y fenilpropanoides, de estos se consideran a los alcaloides como los principales componentes bioactivos responsables del amplio espectro de propiedades biológicas reportadas.

Estudios prueban que tanto el tallo, hojas y raíces, presentan propiedades biológicas; esta planta proviene de la familia *Rubiaceae* y del género *Uncaria*, dentro de este género podemos encontrar especies con cualidades medicinales como *Uncaria tomentosa*, *U. guianensis*, *U. rhynchophylla* y *U. sinesis* (López, 2006).

## **2.5 *Uncaria tomentosa* como fuente de metabolitos bioactivos**

*Uncaria tomentosa*, según Rojas et al. (2012), es una hiedra leñosa que mide aproximadamente 30 metros, distribuida desde la Amazonía hasta Centroamérica. Los pueblos indígenas la utilizan como medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios, esta planta medicinal es ampliamente utilizada en América Latina. Los usos tradicionales de *U. tomentosa* han sido evaluados mediante diversos estudios experimentales, en los que se han evidenciado propiedades antivirales, antioxidantes, anti proliferativas, inmunoestimulantes, antimicrobianas y antiinflamatorias. La facultad de actuar como antiinflamatorio se produce debido a la capacidad de inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias, así como también el TNF- $\alpha$ . De acuerdo a los estudios realizados por Azevedo et al. (2018), esta especie es rica en flavonoides, proantocianidinas, taninos, esteroides y alcaloides. Los alcaloides mayoritarios de *U. tomentosa* son alcaloides oxindol tetracíclicos (TOA), con actividad sobre el sistema nervioso, y alcaloides oxindol pentacíclicos (POA) que actúan sobre el sistema inmune, dentro de estos últimos se encuentra la mitrafilina considerada el alcaloide en mayor proporción.

En investigaciones, es importante tener en cuenta la taxonomía de esta planta para conocer la clase de alcaloides que contiene, en este caso, podemos encontrar alcaloides primarios y alcaloides secundarios, ambos siendo del grupo oxindol tetracíclico y pentacíclico. Además de los alcaloides también contiene heterósidos del ácido quinóico, triterpenos, esteroides y compuestos fenólicos, los cuales también poseen propiedades farmacéuticas (Obregón, 1997).

En su composición química podemos encontrar azúcares como glucosa, fructosa, ramnosa y galactosa; es importante tener esta valoración de principios activos en

cuenta junto con la cuantificación de los alcaloides individuales presentes en la corteza, ya que siempre es variable por distintos factores como diferencia de origen geográfico, la época o estación en la que fue recogida, la maduración o edad, entre otras variables (Obregón, 1997). Se investiga que la corteza de *Uncaria tomentosa* presenta alto contenido de alcaloides, la cual es cultivada en distintos puntos de Ucayali- Perú, donde se puede ver que en suelos arenosos y más ácidos hay menor presencia de alcaloides en la corteza de la planta, en contra parte, en suelos que tienen pH más alcalino y con presencia de mayor materia orgánica hay una mayor presencia de alcaloides totales; además, se puede ver también que en menor altitud predomina el alcaloide tetracíclico, pteropodina, y en puntos de mayor altitud predomina el alcaloide pentacíclico, mitrafilina (Torrejón, 2010), esto se puede observar de mejor manera en la tabla 1.

ALCALOIDES	LOCALIDADES Y SUS ALTITUDES			
	Iquitos, Loreto	Nuevo Ucayali	El Porvenir	Tres de octubre
	136 msnm	286 msnm	385 msnm	884 msnm
Especiofilina (%)	0.016	-	0.959	0.257
Mitrafilina (%)	0.412	0.286	*1.124	*3.904
Uncarina F (%)	0.114	0.082	0.047	0.076
Pteropodina (%)	*2.816	*10.828	0.421	1.398
Isomitrafilina (%)				
Rincofilina (%)	1.123			
Isorincofilina (%)				
Isopteropodina (%)				
<b>Total</b>	4.481	11.196	2.551	5.635

\*Alcaloide mayoritario en cada localidad

Tabla 1 Alcaloides mayoritarios presentes en *U. tomentosa*, colectada en diferentes lugares de la selva peruana (Torrejón 2010).

Varios estudios farmacológicos reportan el uso de la corteza de la planta por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, debido a la sinergia en la que trabajan los compuestos de *Uncaria*, por ese motivo, es recomendable no aislar los compuestos, por el contrario, utilizar en las pruebas el extracto completo y así

potenciar el efecto que se busca (Obregón, 1995). El extracto de corteza también se encarga de los radicales libres y el estrés oxidativo, que normalmente vemos en inflamaciones crónicas, degradan al oxidante celular mediador de la inflamación como el peroxinitrito y contrarrestan la acción de los radicales libres, evitando una muerte celular inducida por radiación (Quintela & Ugaz, 2003).

Adicionalmente, se reportan compuestos que presentan mayor acción antiinflamatoria como el heterósido de ácido quinóico, y los que potencian al efecto mencionado, como  $\beta$ -sitosterol, estigmasterol, campesterol, que son esteroides que exhiben una actividad antiinflamatoria moderada.

## **2.6 *Uncaria guianensis* como fuente de metabolitos bioactivos**

Honório et al. (2018) indican que *U. guianensis* es una planta endémica de regiones Amazónicas de Bolivia, Brasil, Ecuador, Colombia, Perú, Guayana Francesa y Surinam. La especie se desarrolla como una enredadera leñosa que alcanza los 10 m de altura. Las partes más utilizadas por sus propiedades medicinales son la corteza y raíz. En la actualidad, la población de esta especie de *Uncaria* ha disminuido notablemente debido a la deforestación y recolección indiscriminada. *U. guianensis* se utiliza por sus actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas e inmunoestimulantes.

Estas propiedades han sido evaluadas mediante ensayos in vitro, in vivo y clínicos, debido al aislamiento de gran variedad de compuestos del género *Uncaria* y en base a estudios realizados en *U. tomentosa*, se dice que la propiedad antiinflamatoria e inmunoestimulante se debe principalmente a los alcaloides presentes en similares cantidades en ambas especies. Por otra parte, en un estudio comparativo de la producción de TNF- $\alpha$  y óxido nítrico (NO) por células macrófago/monocito del ratón (RAW 264.7) y la actividad de exclusión de radicales libres; expusieron que *U. tomentosa* fue menos inhibitoria que *U. guianensis* significativamente, a pesar de que su contenido en alcaloides es más elevado. Se establece que la acción antiinflamatoria de *U. guianensis* puede deberse a la acción de otros compuestos diferentes a los alcaloides (Urdanibia et al., 2013).

Los metabolitos activos evidenciados son alcaloides indol y oxindol, además de proantocianidinas, flavonoles, glucósidos, triterpenoides y esteroides, atribuyéndose las propiedades biológicas principalmente a los alcaloides oxindol como mitrafilina, isomitrafilina y proantocianidinas. Se dice también que el extracto etanólico de las hojas de *U. guianensis* utilizado como antiinflamatorio y antialérgico ha demostrado ser rico en flavonol de Kaempferitrina, el mismo que es solamente producido en esta especie (Honório et al, 2016).

## **2.7 Potencial farmacológico de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis***

Se han realizado estudios farmacológicos con extractos de *Uncaria guianensis* y *Uncaria tomentosa* mediante los cuales se demostraron sus efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antioxidantes, antidiabéticos, anticancerosos e inmunoestimulantes, así lo señalan Gomes et al. (2016); igualmente, se han reportado más de 150 compuestos divididos en alcaloides, terpenoides y flavonoides, siendo los primeros los más abundantes y que a su vez, se han clasificado en alcaloides indol tetracíclicos y pentacíclicos, ello de acuerdo a Zhang et al. (2015), Ravipati et al. (2014) descubrieron que el alcaloide identificado, en altas concentraciones, en la mayoría de las especies de *Uncaria*, es la mitrafilina perteneciente a los POA. También, Azevedo et al. (2018), realizaron estudios con extractos acuosos de la *Uncaria tomentosa* para demostrar la reducción de la hiperreactividad bronquial y la inflamación en un modelo murino de asma. Por su parte, Romero et al. (2014) concluyen que la *Uncaria tomentosa* ostenta propiedades antiinflamatorias, inmunoestimulantes, antioxidantes, antimutagénicas y antivirales.

## CAPÍTULO 3

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño y tipo de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo. La revisión de literatura se basó en un enfoque cualitativo-descriptivo-analítico/crítico-propositivo, con diseño de tipo documental. Se recopiló información bibliográfica acerca de la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora de dos especies del género *Uncaria* (uña de gato) y sus metabolitos, a través de fuentes documentales existentes en bases de datos digitales confiables.

#### 3.2 Universo y muestra

Se analizó la información de 24 artículos científicos y publicaciones; que fueron publicadas entre los años 2015 y 2021 que están relacionados con la elaboración de extractos y concentrados de uña de gato, así como también su uso antiinflamatorio e inmunomodulador.

#### 3.3 Criterios de inclusión

- Se seleccionaron artículos, documentos y estudios relacionados con el aislamiento y actividad biológica de extractos y compuestos de *U. tomentosa* y *U. guianensis*, publicados dentro de los años 2015 a 2021.
- Se incluyeron únicamente documentos originales y completos, relacionados al tema de revisión.

#### 3.4 Criterios de exclusión

- Se excluyeron documentos incompletos o a manera de resumen, relacionados con el tema de interés.
- No se consideraron tesis de grado publicadas sobre el tema de revisión.
- Los documentos o artículos provenientes de fuentes no fiables no fueron incluidos en esta revisión.

## 3.5 Metodología

Para recolectar los datos, se realizó una revisión bibliográfica de documentos y revistas científicas actualizadas, que posibiliten encontrar información a través del análisis cuidadoso de los casos en donde se reporte el aislamiento y la actividad biológica de extractos y compuestos presentes en dos especies del género *Uncaria* en este caso *U. tomentosa* y *U. guianensis*. Para la búsqueda se utilizaron bases de datos como: Google Académico, PubMed, Scielo, Scopus y ELSEVIER, empleando palabras claves de búsqueda como: “*Uncaria*”, “*Uncaria tomentosa*”, “*Uncaria guianensis*”, “Actividad biológica”. Se tomó en cuenta información actualizada en páginas electrónicas de relevancia científica que garanticen y validen los resultados obtenidos.

Para establecer los resultados de búsqueda se procedió a analizar y sintetizar la información o el contenido de artículos, documentos o revistas científicas previamente seleccionadas en donde se exponen exclusivamente aquellos estudios sobre compuestos o metabolitos con actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora presentes en las especies de *U. tomentosa* y *U. guianensis*, de tal manera que se genere una mejor utilización y organización del conocimiento disponible y se proceda a una interpretación de tipo proyectiva y prospectiva que contribuya a dar relevancia a la investigación. Se emplearon palabras claves como: “Antiinflammatory activity AND *Uncaria tomentosa*”, “Antiinflammatory activity AND *Uncaria guianensis*”, “immunomodulatory activity AND *Uncaria tomentosa*”, “immunomodulatory activity AND *Uncaria guianensis*”.

Para sistematizar la información obtenida, se utilizó la información seleccionada de artículos, revistas y documentos estudiados, con el fin de presentar los resultados especificando los metabolitos presentes en las especies de *U. tomentosa* y *U. guianensis* con actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante. Así mismo el modelo en el cual se realizó dicha investigación y el autor del reporte. Además, se elaboraron infografías con la finalidad de mejorar la comprensión de la información recopilada en la revisión bibliográfica.



Este criterio se llevó a cabo mediante el análisis cauteloso de la información recopilada a cerca de las bondades que presenta *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*, en donde conseguiremos puntualizar aquellos metabolitos que han demostrado tener actividades biológicas ya sea antiinflamatorias como inmunomoduladoras, y de esta manera poder exhortar el empleo de esta planta como un tratamiento alternativo para enfermedades que desencadenen una respuesta inflamatoria o inmune.

## CAPÍTULO 4

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 RESULTADOS

##### 4.1.1 Usos tradicionales y potencial de extractos orgánicos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*.

En la presente revisión de literatura se encontraron numerosos reportes de usos tradicionales, métodos de extracción y actividad biológica de los alcaloides mayoritarios de las especies en estudio. A continuación, se resumen los resultados de uno de los estudios más actuales sobre usos tradicionales de *U. tomentosa* y *U. guianensis*.

Garzón (2019) en su trabajo “Usos medicinales asociados a la uña de gato *Uncaria tomentosa* (Willd. Ex Roemer & Schultes) DC y *Uncaria guianensis* (Aublet JF Gmel) en comunidades Tikuna del sur de la amazonia colombiana” determina que para el tratamiento de varias enfermedades se han utilizado partes de la *Uncaria*, variando la forma de preparación, la vía de administración y la dosificación para cada una de éstas. La corteza preparada por decocción y administrada vía oral es la forma más empleada en los usos medicinales reportados para ambas especies. La información del estudio citado se resume en la tabla 2.

Uso medicinal	Parte utilizada	Preparación	Vía de administración	Dosificación
Afecciones en riñones	Corteza	Decocción	Oral	Tomar en reemplazo del agua varias veces al día, mínimo por un mes
Anticonceptivo	Corteza	Decocción	Oral	Tomar cada mañana
Artritis	Corteza	Decocción	Oral	Tomar en reemplazo del agua varias veces al día, mínimo por un mes
Cáncer	Corteza	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día por varios meses

<b>Cicatrizante</b>	Corteza	Decocción	Oral/ Cataplasma	Tomar de una a tres veces al día o colocar la corteza directamente sobre la herida
	Raíz	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día por una semana
	Hoja	No se procesa	Cataplasma	Colocar directamente sobre la herida
	Exudado	No se procesa	Cataplasma	Colocar directamente sobre la herida
	Tallo	No se procesa	Cataplasma	Colocar el agua directamente sobre la herida
<b>Cólicos</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día hasta sentir mejoría
	Raíz	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día hasta sentir mejoría
<b>Diarrea</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día hasta sentir mejoría
	Raíz	Decocción	Oral	Tomar cada mañana hasta sentir mejoría
<b>Dolor de cuerpo</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar en las mañanas y bañarse enseguida
<b>Fiebre</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día hasta sentir mejoría
<b>Gastritis</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día hasta terminar tratamiento
<b>Hemorragia vaginal</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar en reemplazo de agua hasta sentir mejoría
<b>Hepatitis</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar en reemplazo del agua varias veces al día mínimo por un mes
<b>Impotencia masculina</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar cada mañana hasta que sienta mejoría
<b>Infecciones vaginales</b>	Corteza	Decocción	Oral/baños	Tomar en reemplazo de agua y hacerse un lavado cada mañana
<b>Malaria/ Paludismo</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar dos veces al día hasta acabar el remedio
	Tallo	No se procesa	Oral	Tomar en reemplazo de agua
<b>Posparto</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar cada mañana.
	Hoja		Baños/lavado intravaginal	Hacer baños en la mañana o lavados intravaginales en la noche por 15 días
<b>Promotor de embarazo</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar por siete noches cada vez que haya luna llena

<b>Quemaduras</b>	Corteza	Decocción	Cataplasma	Colocar directamente sobre el área quemada
<b>Resfriado</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar dos veces al día hasta sentir mejoría
	Tallo	Decocción	Oral	Tomar en reemplazo de agua hasta sentir mejoría
<b>Reumatismo</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar dos veces al día por mínimo un mes
<b>Tensión alta</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar tres veces al día por 15 días
<b>Tuberculosis</b>	Corteza	Decocción	Oral	Tomar en reemplazo de agua mínimo un mes
<b>Vómito</b>	Tallo	No se procesa	Oral	Única toma

Tabla 2 Descripción de los usos medicinales tradicionales de la uña de gato. (Garzón, 2019)

Valdiviezo et al (2020), en su investigación titulada “*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (Rubiaceae): Especie nativa del Perú, medicamento herbolario reconocido por la medicina tradicional” concluyen que la *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* son utilizadas en medicina por sus propiedades medicinales; son muy similares, pero difieren en localización geográfica, morfología y componentes químicos. En ambas especies, predomina el uso tradicional para tratar la inflamación.

Los extractos de las especies en estudio han sido obtenidos y evaluados en modelos biológicos diversos, mostrando actividades biológicas promisorias. En la revisión bibliográfica realizada por Brenes (2017), se reporta que los extractos acuosos y etanólicos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* poseen propiedades antiinflamatorias, lo cual ofrece la posibilidad de elaborar fármacos analgésicos a partir de ellos con utilidad para el manejo del dolor luego de procedimientos odontológicos invasivos. También se recomienda la obtención de extractos etanólicos para estudios de actividad biológica en el género *Uncaria*.

Ramírez (2019) analiza la eficacia de extractos de *Uncaria tomentosa* en su capacidad antioxidante. En este estudio se reporta que el porcentaje de inhibición de radicales libres sobrepasa el 90%, por lo cual se evidencia una capacidad antioxidante muy alta. Se concluye que los extractos de *U. tomentosa* exhiben actividad antioxidante más alta que el ácido ascórbico. Este hallazgo sugiere la posibilidad de sinergismo entre los componentes de los extractos de la planta en

estudio, lo que podría potenciar la actividad antioxidante. En efecto, en el tamizaje fitoquímico se reporta la presencia de taninos, flavonoides, fenoles, saponinas, alcaloides, entre otros.

Cortez (2020) reporta que los extractos etanólicos de *Uncaria tomentosa* presentaron un efecto inhibitor de proliferación celular sobre células MCF-7, por lo cual los extractos poseen una actividad anti-proliferativa a concentraciones de  $3\mu\text{g}/\mu\text{l}$  y  $0.3\mu\text{g}/\mu\text{l}$  demostrando un efecto absoluto y cuyo limitante es  $0.03\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , por lo cual puede considerarse como una alternativa terapéutica. Al exponer las células MCF-7 a los extractos de *Uncaria tomentosa* el cual presenta un efecto muy favorable sobre la línea celular MCF-7, lo que permite atribuir actividad anti-metastásica.

Canseco (2019) concluye que al aplicar extracto de *Uncaria tomentosa* el gen pro-apoptóticos Bax en la línea celular MCF-7 disminuyo su expresión sin un nivel de significancia importante ( $p>0.05$  y  $p<0.01$ ) con referencia al control (MCF-7 sin tratamiento con el extracto de *Uncaria tomentosa*). El gen anti-apoptótico Bcl-2 en la línea celular MCF-7 disminuyó su expresión con el extracto de *U. tomentosa*, lo que indica que dicho extracto por su gran cantidad de alcaloides y fenoles presentes da una actividad apoptótica idónea para células MCF-7.

Arguedas et al. (2018) en su investigación titulada “Determinación de marcadores para alcaloides presentes en la planta *Uncaria tomentosa*” al aplicar el método acido-base para la extracción de alcaloides de *Uncaria tomentosa* (uña de gato), concluyen que dicho método permite alcanzar una solución concentrada con los alcaloides mayoritarios de *Uncaria tomentosa*. Así también determinan la existencia de alcaloides en la planta utilizando cromatografía en capa fina y revelado químico con el reactivo de Dragendorf. A demás, se realizaron procedimientos para la separación y detección de la estructura de alcaloides presentes en la planta, mediante cromatografía en columna, espectroscopía de masas y espectroscopía infrarroja, obteniendo resultados similares, como la detección de moléculas relacionadas con las estructuras de los alcaloides uncarina F, mitrafilina, isomitrafilina, isopteropodina y pteropodina

De la información reportada se evidencia el importante potencial de las especies de *Uncaria* en estudio como fuente de metabolitos bioactivos con potencial terapéutico en procesos de cáncer, tratamiento del dolor, inflamación e inmunomodulación. La tabla 3 reporta hallazgos recientes con evidencias sobre la bioactividad de *U. tomentosa* y *U. guianensis*.

Autor	Extracto	Técnica Empleada	Bioactividad reportada
<b>Lozada et al. 2015</b>	Extracto Hidroalcohólico de <i>U. tomentosa</i> (5,03% de alcaloides oxindol pentacíclicos)	Citometría de flujo	Incremento significativo de %CDm (Células dendríticas mieloides) a 100mg/kg. A nivel sistémico aumenta la relación CD4/CD8a con 1000mg/kg. Induce un perfil Th1 proinflamatorio.
<b>Núñez et al, 2015</b>	Extracto Hidroalcohólico de <i>U. tomentosa</i> estandarizado al 5.03% de alcaloides oxindol pentacíclicos (UT-POA)	Citometría de flujo para CDm (Células dendríticas mieloides)  Citometría de flujo asistido por perlas (Cytometric Bead Array – CBA) para citoquinas TH1/TH2/TH17.	Efecto inmunomodulador sobre la expresión de citoquinas Th1 (INF- $\gamma$ y IL-2), Th2 (il-4) y Th17 (IL-17A) a dosis de 500 y 1000 $\mu$ g/mL. UT- POA no alteró a las células dendríticas mieloides o la expresión de moléculas accesorias en pacientes con adenocarcinoma.
<b>Lozada, 2017</b>	Extracto Hidroalcohólico de <i>U. tomentosa</i> (5,03% de alcaloides oxindólicos totales)	Citometría de flujo	Incremento de IFN- $\gamma$ a 25 $\mu$ g/mL mejorando la capacidad inmunoestimulante de los monocitos – macrófagos.

		Citometría de flujo asistido por perlas (Cytometric Bead Array – CBA)	Incremento en la relación CD4/CD8 a 1000mg/kg. Incremento de la producción de citoquina Th1 (TNF- $\alpha$ ).
--	--	---	---

Tabla 3 Bioactividad de extractos de *Uncaria tomentosa* (Valdiviezo et al, 2020).

## 4.1.2 Actividad biológica de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* en procesos antiinflamatorios e inmunoestimulantes.

### 4.1.2.1 Actividad Antiinflamatoria

Existen numerosos reportes de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*. A continuación, se analizará la información presentada en las investigaciones más recientes, que resalta estas especies como fuentes promisorias de metabolitos secundarios bioactivos en procesos de inflamación.

Cavalcante et al. (2018) reporta que el género *Uncaria* (*Rubiaceae*) ha sido utilizada en la medicina tradicional debido a sus propiedades antiinflamatorias. Este efecto se relaciona al alto contenido de flavonoides presentes en *Uncaria tomentosa* los mismos que participan combatiendo el estrés oxidativo en el proceso inflamatorio. Cardona (2020) informa que *Uncaria tormentosa* es ampliamente utilizada por los autóctonos de la zona amazónica para el tratamiento de la rinitis alérgica debido a sus propiedades antiinflamatorias.

Los estudios farmacológicos realizados con extractos de *Uncaria guianensis* y *Uncaria tomentosa* confirmaron sus efectos antiinflamatorios (Zhang et al., 2015). Los reportes científicos describen sus propiedades antiinflamatorias, demostrando que esta actividad se debe a la acción conjunta de varios metabolitos secundarios producidos por las plantas en estudio. Por este motivo, se considera como marcadores químicos de bioactividad a los alcaloides oxindol pentacíclicos, uncarina, pteropodina, mitrafilina, especiofilina, isopteropodina e isomitrafalina (Honório et al. 2016). La mitrafilina es el alcaloide mayoritario de *U. tomentosa*

(Bezerra et al., 2016; Honorio et al., 2016), cuya estructura se presenta a continuación.

## Mitrafilina

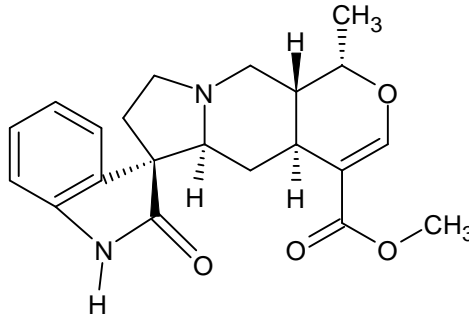


Ilustración 1 Estructura Química de la Mitrafilina.

A continuación, se presenta un resumen de la abundancia de alcaloides oxindol penta y tetracíclicos en el extracto seco de raíz de *Uncaria tomentosa*, demostrando la presencia de estos compuestos bioactivos en la especie en estudio.

ALCALOIDES OXINDOL PENTA-TETRACICLICOS	PORCENTAJE
Uncarina D	0.05%
Uncarina F	0.01%
Mitrafilina	0.12%
Rincofilina	0.07%
Isomitrafalina	0.05%
Uncarina C	0.10%
Isorrincofilina	0.05%
Uncarina E	0.04%
<b>TOTAL</b>	<b>0.49%</b>

Tabla 4 Alcaloides del extracto seco de raíz de *U. tomentosa* determinado por HPLC (Autores, 2021).

Castilhos (2015) en su investigación realizada “en linfocitos de ratas sometidas a un modelo experimental de artritis adyuvante” describe que *U. tomentosa* se ha utilizado como terapia para enfermedades inflamatorias de tipo crónico como la artritis reumatoide. La actividad antiinflamatoria de esta especie se



asocia con el contenido de mitrafilina, detectado en el extracto de *U. tomentosa* por cromatografía HPLC (Tabla 4). Además, se evaluó el mecanismo de acción antiinflamatoria mediada por la capacidad de inhibir la liberación de interleucinas proinflamatorias. Adicionalmente se obtuvieron resultados del potencial del extracto de *U. tomentosa* tanto acuoso como hidroalcohólico, midiendo el volumen del edema de la pata inducida por CFA (Complejo Adyuvante de Freud) demostrando su actividad antiinflamatoria al disminuir el volumen del edema en ratas tratadas con este extracto. Finalmente, como soporte a la investigación realizada, el autor menciona pruebas de extracto de *U. tomentosa* en humanos con osteoartritis y artritis reumatoide en el cual dieron como resultado la capacidad de reducir el dolor, la rigidez matutina e hinchazón de articulaciones.

A continuación, se presenta una infografía de la uña de gato como antiinflamatorio.

## Uña de Gato como Antiinflamatorio



### 1 Inflamación

La Inflamación es la respuesta del tejido vivo vascularizado a la lesión; puede ser causada por agentes biológicos, físicos o químicos. Existe liberación de sustancias mediadoras: bradiquina, prostaglandina, histamina y serotonina, que inducen permeabilidad vascular.

### 2 Enfermedades Inflamatorias

- Artritis
- Reumatismo
- Arteriosclerosis
- Colitis ulcerosa
- Enfermedad de Crohn

### 3 Uña de gato

Las especies de este género poseen un potencial terapéutico significativo; no obstante, las más conocidas y comercializadas a nivel mundial son *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*



### 4 Consumo

- Infusión
- Extracto Hidroalcohólico
- Extracto Etanólico
- Extracto Alcohólico

### 5 Propiedades

Tiene propiedades antiinflamatorias en el tratamiento de úlceras gástricas e inflamación en las articulaciones.

Su poder antiinflamatorio es superior a la indometacina en un 15%

### 6 Propiedades

Estudios farmacológicos realizados con extractos de *Uncaria guianensis* y *Uncaria tomentosa* confirmaron sus efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, inmunoestimulantes, antiparkinsonianos, antimicrobianos, antioxidantes y antidiabéticos.

Ilustración 2 *Uncaria* como antiinflamatorio (Autores, 2021).

## 4.1.2.2 Actividad Inmunoestimulante

Núñez (2021), en su investigación titulada “Efecto inmunoestimulante de *Uncaria tomentosa* en ratas inmunodeprimidas con el uso de ciclofosfamida”, encontró en sus resultados que, a nivel de la serie blanca (glóbulos blancos), se pudo probar la efectividad dosis-dependiente de la *U. tomentosa*, elevando los parámetros de neutrófilos y linfocitos, siendo la concentración de 200mg/kg, la que mostró mejores resultados, acercando los valores de esta serie a los de un animal inmunocompetente. *Uncaria tomentosa* aumentó la celularidad en médula ósea, bazo y timo contrarrestando el proceso de inmunosupresión generado; el efecto sobre estos órganos es a dosis-dependiente, la dosis de 200 mg/kg presentó mejor efecto.

Lozada et al. (2015) en su investigación “Poblaciones linfocitarias, células dendríticas y perfil de citoquinas en ratones con melanoma tratados con *Uncaria tomentosa*”. El ensayo *in vivo* fue desarrollado con 62 ratones dividiéndolos en grupos experimentales, a quienes se les administró extracto hidroalcohólico de UT con 5,03% de alcaloides oxindol pentacíclicos (UT-POA) cuantificados mediante HPLC y agua destilada al control negativo. Los resultados revelaron que existe un acrecentamiento significativo en la relación CD4/CD8a de los LT provenientes de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de ratones con melanoma tratados con 1000 mg/kg de peso corporal a diferencia del microambiente tumoral (MT), este aumento implica la presencia de un porcentaje alto de linfocitos T (LT) CD4+ o helper, los cuales se identifican por asistir activamente con la respuesta inmune celular, al tener la capacidad de activar a células natural killer (NK), células T natural killer (NKT), macrófagos, LT citotóxicos y Linfocitos B. De esta manera, la respuesta positiva del extracto de *U. tomentosa* en el modelo experimental pudo demostrar un efecto inductor de una respuesta celular adaptativa durante 29 días de tratamiento considerada como la etapa aguda.

Huaccho et al. (2020) en la revisión a cerca del “efecto antiviral e inmunomodulador de plantas medicinales a propósito de la pandemia COVID-19” describieron 14 plantas con mayor información científica en actividades antivirales

e inmunomoduladoras, entre ellas *U. tomentosa* y *U. guianensis*, siendo las partes vegetales utilizadas con frecuencia las hojas, corteza y raíces, con una composición química de alcaloides oxindólicos, indólicos, flavonoides, ácido quinóico, taninos y esteroides, destacan que tanto *U. tomentosa* como *U. guianensis* presentan una acción inmunomoduladora mediante la inhibición de citocinas pro inflamatorias TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL 10; así como de especies reactivas de oxígeno (ROS), sintasa de Óxido Nítrico (NO), COX-2 y vía NF-kB, regulando la expresión de IL-1, IL-2, IL-6 y la IL-8 in vivo y en modelos experimentales. Adicionalmente, las evidencias científicas mencionan aumento de linfocitos B y T, estimulación de la fagocitosis, formación de linfocitos Natural Killer en modelos experimentales e incremento de leucocitos en pacientes VIH.

Mello et al. (2017) En su investigación “Disminución de la infección por el virus del dengue-2 y reducción de producción de citocinas / quimiocinas por *U. guianensis* en la línea celular de hepatocitos humanos Huh-7”, en donde valoraron un modelo de infección in vitro de Virus de Dengue – 2 (DENV-2) utilizando extractos hidroalcohólicos de hojas (UGL) y corteza (UGB) de *U. guianensis* con el objeto de apreciar una reducción de la carga viral y de la producción de citocinas/quimiocinas para las células infectadas particularmente hepatocitos Huh -7. Como resultados obtuvieron que UGB inhibió significativamente niveles de MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos) y IL-8 a las 48 a 72h luego de la infección y UGL demostró inhibición de IL-6 e IL-8 a las 72h y 48h respectivamente, además UGL demostró ser más efectiva en la disminución de la carga viral en cotejo con UGB, sin embargo, ambos extractos alcanzaron un efecto antiviral e inmunomodulador lo cual contribuyó en la integridad celular del modelo experimentado.

Lozada (2017), en su investigación titulada “Determinación de parámetros para evaluar los efectos de *Uncaria tomentosa* sobre la producción de especies reactivas del oxígeno, polarización de monocitos-macrófagos humanos M1/M2 y sobre células inmunocompetentes en un modelo de melanoma murino” realizó un estudio experimental in vitro en el cual demostró que:

“el extracto de UT en monocitos-macrófagos de humanos sanos no altera la viabilidad; no es citotóxico; ni provoca apoptosis entre 6,25 – 100ug/mL y que a 25ug/mL desata un acrecentamiento de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) que pueden mejorar la actividad microbicida contra *C. albicans*; induce una polarización M2 que circula hacia una mixta M1/M2 a nivel transcripcional y proteómico, es decir, receptores de reconocimiento, citoquinas y quimioquinas. De manera interesante, UT-TOA logró incrementar la producción de IFN- $\gamma$  siendo posible que los monocitos-macrófagos mejoren su capacidad inmunoestimulante. Adicionalmente, la evaluación de células inmunocompetentes y sus citoquinas en un modelo de melanoma en ratones demostró una mejor actividad de UT-TOA a nivel sistémico que en el microambiente tumoral donde a 1000mg/kg se incrementa la relación CD4/CD8a incluyendo el nivel de activación (CD44) sobre todo a 50 y 500mg/kg y además se incrementa la producción de la citoquina Th1 (TNF- $\alpha$ ); mientras que la citoquina Th17 (IL-17A) disminuye existiendo una tendencia de correlación entre la relación de linfocitos y ambas citoquinas. El único parámetro que dio una respuesta positiva en el microambiente tumoral es el incremento del porcentaje de células dendríticas mieloides. Receptando todos los resultados se concluyó que el extracto de UT-TOA podría tener una actividad inmunoestimulante sobre células inmunocompetentes y sus citoquinas en condiciones de normalidad y de enfermedad (modelo de melanoma), lo cual abre nuevos caminos en el estudio de esta especie natural”

En relación de los compuestos biosintetizados *U. guianensis*, Mello et al. (2017) analizó las huellas dactilares de metabolitos secundarios de los extractos estudiados, se accedió a sus perfiles químicos mediante cromatografía en capa fina (TLC) y Resonancia Magnética Nuclear Monodimensional de hidrógeno ( $^1\text{H}$  NMR). La TLC ha sido utilizada ampliamente como una técnica primaria de prospección de huellas dactilares y la  $^1\text{H}$  RMN es una técnica espectroscópica muy potente, adecuada para determinar el perfil de metabolitos secundarios en plantas medicinales. Mediante esta técnica ha sido posible revelar una amplia gama de

metabolitos de una manera no dirigida. Los flavonoides kaempferitrina y catequina y una fracción rica en POA se utilizaron como referencia en ambas técnicas. Los cromatogramas de TLC indicaron que ambos extractos contienen los perfiles tipo alcaloide *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* presentando manchas características con absorción bajo UV a 254 nm para perfiles de alcaloides y tras derivatización con reactivo de Dragendorff/nitrito de sodio al 10%, y como fase móvil utilizaron hexano/acetato de etilo. También indicaron que los extractos de ambas especies contienen flavonoides / fenólicos al presentar manchas con colores verde brillante, azul y amarillo observadas mediante absorción UV a 365nm, después de pulverizar con reactivo Difenilboriloxietilamina metanólico (NP) y algunas con color marrón luego de rociar con solución de cloruro de hierro al 10% y utilizando como fase móvil Acetato de etilo/ácido fórmico/agua. El extracto de hoja sugirió fuertemente la presencia de kaempferitrina.

A continuación, se presenta una infografía de la uña de gato como inmunoestimulante.



## Uña de Gato como Inmunoestimulante



### 1 Inmunoestimulante

Un inmunoestimulante es una sustancia que activa el sistema inmune causando una respuesta global, acelerando el reconocimiento y la eliminación de agentes patógenos-infecciosos y sustancias extrañas.

### 2 Uña de gato

Las especies de este género poseen un potencial terapéutico significativo; no obstante, las más conocidas y comercializadas a nivel mundial son *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*.

### 4 Propiedades

Existe un incremento significativo en la relación CD4/CD8a de los linfocitos T (LT) provenientes de células mononucleares de sangre periférica.



### 3 Consumo

- Infusión
- Extracto Hidroalcohólico
- Extracto Etanólico
- Extracto Alcohólico

### 5 Propiedades

Aumenta la celularidad en médula ósea, bazo y timo, contrarrestando el proceso de inmunosupresión.

Eleva los parámetros de neutrófilos y linfocitos, con una dosis de 200 mg/Kg.

### 6 Propiedades

- Aumento de linfocitos B y T.
- Estimulación de fagocitosis y formación de linfocitos Natutal Killer en modelos experimentales con melanoma.
- Aumento relativo de leucocitos en pacientes VIH.



Ilustración 3 *Uncaria* como Inmunoestimulante (Autores, 2021).

## 4.2 DISCUSIÓN

Ecuador es considerado como uno de los países con mayor biodiversidad en el mundo, destacando la amplia variedad en flora y fauna, por lo mismo sus nativos han aprovechado estos recursos para su beneficio principalmente a nivel de salud. El uso de plantas medicinales en medicina tradicional ha tenido un gran potencial en nuestro país, en especial en las regiones rurales. Los estudios fitoquímicos y etnobotánicos constituyen herramientas útiles para el conocimiento del uso, propiedades y relación de las plantas y el hombre.

Las plantas medicinales se emplean desde hace mucho tiempo por el ser humano para prevenir o tratar dolencias y como fuente de energía o suplemento alimenticio. Es por este motivo que los estudios en plantas medicinales se orientan a obtener nuevos recursos terapéuticos para el tratamiento de afecciones diversas, entre ellas las relacionadas con procesos inflamatorios y estimulación del sistema inmune.

La “uña de gato” (*Uncaria, Rubiaceae*) es una de las plantas más conocidas y utilizadas en la población, primordialmente por su acción antiinflamatoria, e inmunoestimulante. Las especies de mayor distribución en la región andina amazónica son *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*, cuya bioactividad ha sido estudiada en modelos in vivo e in vitro. Mediante esta revisión bibliográfica se pudo notar que existe menos estudios en las actividades biológicas que presenta *U. guianensis*, a pesar de la similitud en la concentración de metabolitos secundarios con *U. tomentosa*. Es necesario señalar que el hábitat de estas especies se encuentra amenazado por la expansión de la frontera agrícola y las actividades antropogénicas en los ecosistemas amazónicos, disminuyendo notablemente las poblaciones naturales de las especies en estudio. Adicionalmente, la sobreexplotación de este recurso por sus propiedades medicinales es un tema de preocupación y que debe llamar la atención para plantear alternativas que permitan la conservación de estas valiosas especies medicinales.



En la presente revisión bibliográfica sobre la actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante de *U. tomentosa* y *U. guianensis* se recuperaron artículos desde 2015 a 2021, donde se evidencia el potencial de las dos especies de *Uncaria* incluidas en el estudio. Su promisorio bioactividad se debe a su producción y diversidad de metabolitos secundarios que han podido aislarse y cuantificarse mediante técnicas cromatográficas clásicas y de alta resolución. Gracias a estas investigaciones se reportan diversos metabolitos como flavonoides, antocianinas, saponinas, esteroides, taninos y alcaloides, siendo los últimos los más abundantes a quienes se presume se debe su actividad biológica. Lozada (2017), Cavalcante et al. (2018), Canseco (2019), Garzón (2019), entre otros, coinciden en que la sinergia con la que trabajan los distintos metabolitos presentes en la planta, contribuye a potenciar el efecto terapéutico evidenciado.

Un importante número de reportes científicos desarrollan ensayos biológicos con el extracto hidroalcohólico estándar de *U. tomentosa* al 5,03% en el cual se extrae una cantidad importante de alcaloides oxindol pentacíclicos. La mitrafilina se considera como un marcador químico de *U. tomentosa* por su alta concentración principalmente en la corteza. En el caso de *U. guianensis* se reporta como marcador químico al flavonol kaempferitrina, ya que es biosintetizado únicamente en esta especie.

Los extractos hidroalcohólicos han demostrado bioactividad promisorio en algunos ensayos clínicos, como la disminución del dolor en pacientes con gonartrosis, mejoramiento en la relación CD4/CD8 para fortalecer la respuesta inmune, así como la producción de citoquinas proinflamatorias. Estas evidencias permiten atribuir propiedades antiinflamatorias e inmunoestimulantes a las especies del género *Uncaria* incluidas en esta revisión. No obstante, se requieren mayores evidencias de estudios con pacientes. El avance a este nivel de evidencia permitirá considerar el uso de estas plantas medicinales como tratamiento convencional y alternativo que alcance el efecto terapéutico deseado y pueda reducir costos de tratamiento en beneficio del paciente que lo necesite. Por lo tanto, esta revisión puede contribuir con el conocimiento tanto de propiedades antiinflamatorias como

inmunoestimulantes que presentan *U. tomentosa* y *U. guianensis* rescatando el contenido de metabolitos secundarios responsables de dichas acciones, lo cual podría ayudar como base para futuros estudios clínicos o experimentales.

## CONCLUSIONES

- *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* han sido utilizadas desde décadas pasadas principalmente por pueblos indígenas por sus propiedades antiinflamatorias e inmunoestimulantes, utilizando sus principios activos por medio de extractos ya sean etanólicos, acuosos, clorofórmicos, hidroalcohólicos o hidroetanólicos
- La alta concentración de alcaloides oxindol pentacíclicos ha sido relacionada con su acción a nivel del sistema nervioso e inmune, atribuyendo las propiedades de interés en este trabajo.
- Para ilustrar los resultados, se ha realizado infografías en donde se resumen las principales propiedades y formas de uso de la uña de gato que han sido reportadas o publicadas en los artículos de revisión y que podrían ser utilizadas como herramientas para difundir sus utilidades y reforzar el conocimiento y promover el estudio sobre esta planta.
- Las especies de “uña de gato” *U. tomentosa* y *U. guianensis* constituyen una importante fuente de compuestos antiinflamatorios e inmunoestimulantes, por lo cual son promisorias para el desarrollo de fármacos, aportando al desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento en cuadros inflamatorios y estimulando el sistema inmune de la población.

## RECOMENDACIONES

- Evaluar la actividad biológica de las especies del género *Uncaria* presentes en la Amazonía Ecuatoriana.
- Implementar programas cuya finalidad sea el establecimiento de medicina en base a compuestos de *U. tomentosa* y *U. guianensis*. Los cuales pueden ser utilizados como anticancerígenos, inmunoestimulantes y antiinflamatorios.
- Realizar programas de difusión a la población con información adecuada sobre la correcta administración de principios bioactivos provenientes de la medicina tradicional.
- Promocionar las cualidades de la uña de gato en pacientes y personas en general en base a las infografías realizadas

## BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- ACOFAR. (2017). *Las plantas medicinales como agentes inmunoestimulantes*. Revista Acofar. <https://revistaacofar.com/mi-farmacia/consejo-farmacologico/las-plantas-medicinales-como-agentes-inmunoestimulantes/>
- Alvarenga Venutolo, S., Salazar Aguilar, T., & Rosales López, C. (2015). *Producción de oxindolcaloides de uncaria tomentosa in vitro y estudio del efecto citotóxico en líneas celulares de cáncer*.
- Apines, M.J.S, Amar, E.C. (2015). *Use of immunostimulants in shrimp culture: An update*. In. Caipang. C. M.A., M.B.I. Bacano-Maningas F.F. Fagutao (Eds.) *Biotechnological Advances in Shrimp Health Management in the Philippines* (45-71). Kerala, India. p45-71
- Arguedas, E., Angulo, C. T., & Córdoba, D. M. (2018) *Determinación de marcadores para alcaloides presentes en la planta Uncaria tomentosa*.
- Azevedo, B., Freitas, L., Carmona, F., Cunha, T., Taleb, S., Delprete, P., y Soares, A. (2018). *Aqueous extracts from tomentods tomentosa (Willd. ex Schult.) DC. reduce bronchial hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.013>
- Bezerra, F. W. et al (2016). Modelagem matemática da curva cinética do extrato da casca da unha-de-gato (*Uncaria guianensis*) obtido por CO2 supercrítico. En: XXV. Congresso brasileiro de ciência e tecnologia de alimentos. alimentação: a árvore que sustenta a vida, Porto Alegre: *Sociedade brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos*, p. 6.
- Boletín Lationamericano del Caribe de Plantas medicinales y Aromáticas (2009) Volumen 8, Numero 1.
- Bordés, R., Martínez, M., García, E., & Guisado, R. (2010). *El Proceso Inflamatorio*. <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/266/1994-5.pdf>
- Brenes Cordero, I. (2017). *Alternativas no tradicionales para el control del biofilme dental: pruebas de sensibilidad antibacteriana in vitro contra Streptococcus mutans utilizando extractos de Uncaria tomentosa (uña de gato) y Tradescantia zebrina (cucaracha) para la elaboración de desinfectantes de cavidades dentales*. Universidad de Costa Rica
- Canseco Arrunategui, M. A. (2019). *Estudio de la expresión de genes inductores de apoptosis en línea celular mcf-7 en respuesta al tratamiento de los extractos de las plantas ilex guayusa, uncaria tomentosa y croton lechleri*". Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera de Laboratorio Clínico).
- Cárdenas Ramírez, D. (2015). *Medicina De Hoy: Estimular Defensas Como Coadyuvante En Prevención O En El Tratamiento De Enfermedades Infecciosas*. FAGROPEC, (7), 41 - 44.

- Cardona, L. M. (2020). Uso de plantas medicinales en enfermedades Otorrinolaringológicas. *Revista Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, 4(3).
- Castellanos, R. (2020). La respuesta inmunitaria. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 7(2S), 55–61. <https://doi.org/10.53853/encr.7.2s.584>
- Castilhos, L. G., Rezer, J. F., Ruchel, J. B., Thorstenberg, M. L., Jaques, J. A. D. S., Schlemmer, J. B., ... & Leal, D. B. (2015). *Effect of Uncaria tomentosa extract on purinergic enzyme activities in lymphocytes of rats submitted to experimental adjuvant arthritis model. BMC complementary and alternative medicine*. 15(1), 1-11.
- Cavalcante, D. P., de Oliveira, H. M. B. F., Tenório, I. S., da Costa Filgueira, I., Rodrigues, K. T., de Medeiros Silva, L. R., ... & de Oliveira Filho, A. A. (2018). *Propriedades farmacológicas aplicadas à odontologia da uncaria tomentosa*.
- Cortez Pinto, J. C. (2020). *Actividad anti-metastásica y anti-proliferativa de los extractos de plantas ilex guayusa, uncaria tomentosa y croton lechleri, en la línea celular mcf7 de cáncer de mama (Bachelor's thesis)*. Universidad Técnica de Ambato.
- Cruz, D., López, S. (2014) *Plantas medicinales Iztapalpa: Universidad Autónoma Metropolitana*.
- Delves, P. J. (2020, April). *Generalidades sobre el sistema inmunitario*. Manual MSD Versión Para Profesionales; Manuales MSD. <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/inmunología-y-trastornos-alérgicos/biología-del-sistema-inmunitario/generalidades-sobre-el-sistema-inmunitario>
- Enciso, E., & Arroyo, J. (2011). Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las hojas de *Jungia rugosa* Less (matico de puna) en un modelo experimental en ratas. *In Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 72, No. 4, pp. 231-237). UNMSM. Facultad de Medicina
- Freire Segura, K. S. (2017). *Uso de dos métodos de extracción fitoquímicos a base de Jengibre (Zingiber officinale L.), Oreganón (Plectranthus amboinicus) y Ortiga (Urtica dioica), para el control in vitro de la monilla (Moniliophthora roreri Cif & Par)* (Bachelor's thesis, Quevedo: UTEQ).
- García de Lorenzo, A., López Martínez, J., & Sánchez Castilla, M. (2000). Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Medicina Intensiva*, 24(8), 353-360. [https://doi.org/10.1016/s0210-5691\(00\)79622-7](https://doi.org/10.1016/s0210-5691(00)79622-7)
- Garzón, L. (2019). *Usos medicinales asociados a la uña de gato (uncaria tomentosa (Willd. exRoemer & Schultes) DC y Uncaria guianensis (Aublet) J.F. Gmel) en comunidades tikuna del sur de la amazonia colombiana*. <https://doi.org/10.22276/ethnoscintia.v4i1.236>

- Gomes, I., Bertoni, B., & Soares, A. (2016). *Uncaria tomentosa and Uncaria guianensis an agronomic history to be written*. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20150138>
- Greenme. (2017). *Unha de gato Usos, benefícios e propriedades medicinais*. <https://www.greenme.com.br/usos-beneficios/4177-unha-de-gato-usos-beneficios-propriedades>
- Harbone, J., & Baxter, H. (1999). *Handbook of Natural Flavaonoids*.
- Hidalgo Trelles, V. P. (2019). *Uso de plantas medicinales como analgésico-antiinflamatorio en el cantón Palora*. Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera de Enfermería).
- Honório, I. C. G., Bertoni, B. W., & Pereira, A. M. S. (2016). *Uncaria tomentosa and Uncaria guianensis an agronomic history to be written*. *Ciência Rural*, 46(8), 1401-1410.
- Honório, I., Coppede, J., Delprete, P., Costa, F., Telles, M., Braga, R., Diniz, J., Correa, V., França, S., Pereira, A., & Bertoni, B. (2018). *Genetic structure and chemical diversity in natural populations of Uncaria guianensis*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
- Huaccho-Rojas, J., Balladares, A., Yanac-Telleria, W., Rodríguez, C. L., & Villar-López, M. (2020). Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas Medicinales a propósito de la pandemia COVID-19. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(6), 795-807.
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (2021). *Medicina Tradicional*. INSTITUTO NACIONAL de SALUD. <https://web.ins.gob.pe/es/salud-intercultural/medicina-tradicional>
- López, T. M., 2006, Uña de gato “Características y perfil terapéutico”, *Offarm*, 25 (10): 104-108.
- Lozada Requena, A. I. (2017). *Determinación de parámetros para evaluar los efectos de Uncaria tomentosa sobre la producción de especies reactivas del oxígeno, polarización de monocitos-macrófagos humanos M1/M2 y sobre células inmunocompetentes en un modelo de melanoma murino*. Universidad Cayetano Heredia
- Lozada-Requena I, Núñez C, Álvarez Y, Kahn L, Aguilar J. (2015) Lymphocyte subsets, dendritic cells and cytokine profiles in mice with melanoma treated with *Uncaria tomentosa*. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 32(4):633–42
- Maldonado, C., Paniagua, N., Bussmann, R., Zenteno, F., & Fuentes, A. (2020). La importancia de las plantas medicinales, su taxonomía y la búsqueda de la cura a la enfermedad que causa el coronavirus (COVID-19). *Ecología En Bolivia*, 55(1), 1–5. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1605-25282020000100001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1605-25282020000100001&script=sci_arttext)



- Mello, C. D. S., Valente, L. M. M., Wolff, T., Lima-Junior, R. S., Fialho, L. G., Marinho, C. F., ... & Kubelka, C. F. (2017). Decrease in Dengue virus-2 infection and reduction of cytokine/chemokine production by *Uncaria guianensis* in human hepatocyte cell line Huh-7. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(6), 458-468.
- Monet Alvarez, D., Verdecia Alba, A., Marten Powell, I., & Alvarez Cortes, J. (2020). Los inmunomoduladores, sus características y aplicaciones en diferentes patologías. *CIBAMANZ*. <http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/view/158>
- Núñez, D. (2021). *Efecto Inmunoestimulante De La Uncaria tomentosa En Ratas Inmunodeprimidas Con El Uso De Ciclofosfamida*. Universidad Privada Antenor Orrego. [https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/7050/1/REP\\_DIANA\\_NU%C3%91EZ\\_EFECTO.INMUNOESTIMULANTE.pdf](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/7050/1/REP_DIANA_NU%C3%91EZ_EFECTO.INMUNOESTIMULANTE.pdf)
- Núñez, C., Lozada-Requena, I., Ysmodes, T., Zegarra, D., Saldaña, F., & Aguilar, J. (2015). Inmunomodulación de *Uncaria tomentosa* sobre células dendríticas, IL-12 y perfil TH1/TH2/TH17 en cáncer de mama. *Revista Peruana de Medicina Experimental Y Salud Pública*, 32(4), 643. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.324.1753>
- Obregon, L. (1997). "Uña de gato", genero *Uncaria*. Estudios botánicos, químicos y farmacológicos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*. 3 ed. Lima, Perú, *Instituto de Fitoterapia Americano*. 169 p.
- Paredes, D., Buenaño, M., & Mancera, N. (2015). Usos de plantas medicinales en la comunidad San Jacinto del Cantón Ventanas, Los Ríos - Ecuador. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*, 18(1). <https://doi.org/10.31910/rudca.v18.n1.2015.452>
- Quintela, J., & Lock, O. (2003). Uña de Gato. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Revista de Fitoterapia*, 3(1), 5–16. [https://www.fitoterapia.net/php/descargar\\_documento.php?id=4743&doc\\_r=sn&num\\_volumen=8&secc\\_volumen=5953](https://www.fitoterapia.net/php/descargar_documento.php?id=4743&doc_r=sn&num_volumen=8&secc_volumen=5953)
- Ramírez, A. (2015). *PROCESOS INFLAMATORIOS*. Prezi.Com. <https://prezi.com/qxdj5xywitn8/procesos-inflamatorios/>
- Ramírez, A. S. (2019). *Comparación de los extractos naturales de sangre de drago (Croton lechleri) frente a la uña de gato (Uncaria tomentosa) para la valoración de mayor capacidad antioxidante*. Universidad Politécnica Salesiana Sede Cuenca.
- Ravipati, A. S., Reddy, N., & Koyyalamudi, S. R. (2014). Biologically Active Compounds from the Genus *Uncaria* (Rubiaceae). *Studies in Natural Products Chemistry*, 43, 381–408. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63430-6.00013-8>



- Rodríguez, M. I. R., Aguilar, D. D., & León, J. A. M. (2020). Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales (Revisión). Redel. *Revista Granmense de Desarrollo Local*, 4, 320-332.
- Rojas, R., González, G., Ruiz, C., Bourdy, G., Doroteo, V., Alban, J., Robert, G. Auberger, P., & Deharo, E. (2012). *Anti-inflammatory activity of Mitrephylline isolated from Uncaria tomentosa bark*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.015>
- Romero, R. S., Gilberto Domínguez, G. D., & Guzmán, D. R. (2014). Cuantificación De Polifenoles En Hojas De Un Clon De *Uncaria tomentosa* (willd. Ex schult) d.c., proveniente de tres localidades de la región Ucayali. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 80(3), 174–182. <https://doi.org/10.37761/rsqp.v80i3.225>
- Sharapin, N., (2000) Fundamentos de tecnología de productos fito terapéuticos. CYTED, Santa Fe de Bogotá, Colombia
- Torrejón, D. G. (2010). *Contenido de alcaloides en corteza de Uncaria tomentosa (Wild.) DC procedente de diferentes hábitats de la región Ucayali - Perú*. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1810-634X2010000300008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2010000300008)
- Urdanibia, I., Michelangeli, F., Ruiz, M., Milano, B., & Taylor, P. (2013). Anti-inflammatory and antitumoural effects of *Uncaria guianensis* bark. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 1154–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.055>
- Valdiviezo-Campos, J. E., Blanco-Olano, C. M., Olascuaga-Castillo, K. A., & Rubio-Guevara, S. D. R. (2020). *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.(Rubiaceae): Especie nativa del Perú, medicamento herbolario reconocido por la medicina tradicional. *Ethnobotany Research and Applications*, 19, 1-15.
- Zambrano, L., Buenaño, M., & Mancera, N. (2015). *Estudio etnobotánico de plantas medicinales utilizadas por los habitantes del área rural de la Parroquia San Carlos, Quevedo, Ecuador*. Universidad Y Salud. [https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2400/pdf\\_73](https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2400/pdf_73)
- Zhang Q, Zhao JJ, Xu J, Feng F, Qu W. (2015). Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Uncaria*. Revisión. *Journal of Ethnopharmacology* 173:48-80