

EVALUACION DE LA FLORA EN EL VALLE DE ZONGO CONTRA LEISHMANIA Y CHAGAS

Sandra L. Ibáñez-Calero¹, Grace Ruiz², Rosaura de Michel³, Michel Sauvain⁴

¹Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), Carrera de Ciencias Químicas, Universidad Mayor de San Andrés, (UMSA), La Paz- Bolivia. ²Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímico (IIFB, UMSA), La Paz- Bolivia. ³Herbario Nacional de Bolivia (UMSA), La Paz- Bolivia. ⁴Unité Mixte de Recherche 152 (UMR- 152), Institut de Recherche pour le Développement (IRD) – Université Paul Sabatier (UPS), Toulouse, France.

Key Words: Native Flora, Zongo Valley, Bolivia, Leishmaniasis, Chagas' disease

ABSTRACT

Tropical diseases caused by protozoos produce great suffering in developing countries and result in high morbidity and mortality rates. Among these illnesses, Leishmania and Chagas are of importance. Leishmania consists in a critical health problem for the social and economical consequence that result. Due to these aspects, WHO has classified leishmaniasis, along with African tripanosomiasis and denga, within category 1 for the research of new prevention methods, diagnosis and treatment [1]. In addition, the same organization has classified Chagas disease as the third most important worldwide tropical illness due to its severity and mortality [2]. Botanical collects sort by altitude in the Valley of Zongo, Bolivia, have presented two species with important activities. The specie *Bocconia integrifolia* (*Papaveraceae*) with un IC₅₀ of 6 µg/ml against Chagas and 0.4 µg/ml against three strains of leishmania and the specie *Liabum hastifolium* (*Compositae*) with un IC₅₀ of 10.4 µg/ml against three strains of leishmania. *Las enfermedades tropicales causadas por protozoos provocan un gran sufrimiento en los países en desarrollo, con elevados radios de morbilidad y mortalidad. Entre estas enfermedades se destacan la Leishmania y el Chagas. La leishmania constituye un grave problema de salud pública por las consecuencias sociales y económicas que conlleva. La OMS ha clasificado a la leishmaniasis, conjuntamente con la tripanosomiasis africana y el dengue, dentro de la categoría 1 para la investigación de nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento [1]. A su vez, la misma organización ha clasificado a la enfermedad del Chagas como la tercera enfermedad tropical más importante a nivel mundial en cuanto a su severidad y mortalidad [2]. El presente trabajo busca especies vegetales con actividades frente a leishmania y chagas. Colectas altitudinales en el valle de Zongo, Bolivia, han presentado dos especies con importantes actividades. La especie *Bocconia integrifolia* (*Papaveraceae*) con un IC₅₀ de 6 µg/ml contra Chagas y 0.4 µg/ml contra tres sepas de leishmania y la especie *Liabum hastifolium* (*Compositae*) con un IC₅₀ de 10.4 µg/ml contra tres sepas de leishmania.*

Corresponding author: caleros@accelerate.com

INTRODUCCION

LEISHMANIASIS

La leishmaniasis es producida por la *leishmania*, parásito zoonótico, transmitido por la picadura de un insecto díptero de la familia *phbotomidae*. Por lo general una determinada especie de *leishmania* está asociada a una de las manifestaciones clínicas (leishmania cutánea, muco cutánea, cutánea difusa, visceral y cutáneas atípicas). En el nuevo mundo los agentes etiológicos de esta enfermedad son *Leishmania L. mexicana*, *L. L. amazonensis*, *L. V. panamensis*, *L. V. guyanensis*, *L. V. peruviana*, *L. V. braziliensis*, *L. chagasi*, *L. L. donovani*, *L. L. infantum* (*chagasi*) siendo estos dos últimos potencialmente fatales. En humanos, la leishmaniasis causa parasitismo y patología importante en hígado, bazo y médula ósea [3, 4]. Según la OMS se estima que el 90,0% de los casos de leishmaniasis muco cutánea se presentan en Brasil, Bolivia y Perú; el 90,0% de los casos de leishmaniasis cutánea se encuentran en Afganistán, Brasil, Irán, Perú, Arabia Saudita y Siria y el 90% de la leishmaniasis visceral se dan en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudan [1]. Las infecciones de protozoos del genero *Leishmania* presentan un serio problema de salud, con 12 millones de casos a nivel mundial [5].

En Bolivia, aproximadamente 800,000 personas están en alto riesgo de infectarse y se han reportado 2438 casos de leishmania con una incidencia de 37.3 [6]. En Bolivia la leishmania se presenta como *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. chagasi* y *L. laisoni*. Las regiones endémicas de estas especies de *leishmania* son La Paz, Cochabamba, Santa Cruz, Beni, Pando y Tarija. En cada región se manifiesta una especie particular.

El principal tratamiento contra la leishmaniosis aún hoy en día, continúa siendo las inyecciones diarias intramusculares de antimoniales pentavalentes desarrolladas hace más de 50 años. En los casos más severos de lesiones mucosas, refractarias a éste tratamiento, se emplea la Anfotericina B. Los principales problemas en el uso de esas quimioterapias son los efectos severos (mialgia, pancreatitis, insuficiencia renal, neuropatía periférica, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad). Además, existe también un creciente número de reportes de cepas resistentes a estas drogas. Otra droga que está siendo utilizada es la pentamidina.

MAL DE CHAGAS

El mal de Chagas o la tripanosomiasis humana americana está causada por un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* cuyo transmisor es la vinchuca. El hombre y un gran número de especies de animales domésticos (perro, gato, roedores domésticos, cerdo) y animales salvajes constituyen el reservorio. De las aproximadamente 130 especies de *triatomas*, 6 son las que transmiten la enfermedad en más del 80% de los casos. Estas especies de vectores son: *Triatoma infestans*, *T. brasiliensis*, *T. dimidiata*, *T. sordida*, *Panstrongylus megistus* y *Rhodnius prolixus*.

Las manifestaciones de la enfermedad van desde fiebre, dolor de cabeza, hinchazón de un ojo hasta problemas cardíacos, digestivos y nerviosos, dependiendo de la fase de la enfermedad. El mal de chagas puede ser fatal dependiendo de la fase de la infección.

La OMS estima que existen 18 millones de personas infectadas con la enfermedad de Chagas y 100 millones más con riesgo de infectarse en 15 países latinoamericanos

desde México a Argentina [7]. En Bolivia, la enfermedad de Chagas es de extrema gravedad. Cerca de 1.5 millones de bolivianos (especialmente en áreas rurales) están actualmente infectadas con *Trypanosoma cruzi*, causando cerca al 15% de muertes en personas entre 15 a 75 años. Los departamentos que presentan la mayor tasa de enfermedad de Chagas en Bolivia son Sucre y Tarija seguidos por el Departamento de Santa Cruz de la Sierra [8, 9].

La transmisión de la enfermedad del Chagas se debe a tres vías. La primera vía es la migración poblacional desde las zonas rurales a las urbanas y la segunda corresponde a la transmisión en transfusiones. Según la OMS entre 1960 y 1989 la prevalencia de sangre infectada en los bancos de sangre de algunas ciudades de América del Sur varían de 1,7% en San Paulo (Brasil) a 53% en Santa Cruz (Bolivia), lo que muestra que la prevalencia de sangre infectada con *T. cruzi* es más alta que la infectada por VIH y hepatitis B. La transmisión de madre a hijo es la tercera vía en importancia de la transmisión de la enfermedad de Chagas. Se estima que el 4% de los niños recién nacidos de madres chagásicas son infectados (aproximadamente 5.000 recién nacidos infectados al año) [10].

Se han ensayado numerosos fármacos para la enfermedad del chagas, pero, hasta ahora, ninguno ha resultado absolutamente eficaz. La terapia de la enfermedad de Chagas ha dependido de dos drogas nitro-heterocíclicas: el nifurtimox y el benznidazol. El nitrofurano nifurtimox fue introducido en la década de 1960, mientras que el nitroimidazol benznidazol fue lanzado en 1970. Se han reportado reacciones adversas al benznidazol con una frecuencia de entre el 4% y el 30%; éstas pueden ser dérmicas, gastrointestinales, neurológicas y osteomusculares (r Osorio 06). Otras drogas de diferente estructura molecular y que son usadas dependiendo la etapa de la infección son azoles, anfotericina B, allopurinol, primaquina, alqillisofosfolípidos, actinomicina D, acridinas, violeta de genciana...[11].

PRODUCTOS NATURALES

La leishmania, el chagas y la malaria son consideradas enfermedades huérfanas debido a que estas se encuentran en países subdesarrollados y no constituyen un interés para los países avanzados económicamente. Esta falta de interés ha provocado la búsqueda de alternativas terapéuticas de nuevas moléculas seguras, efectivas, económicas y fáciles de administrar. La naturaleza, con sus numerosas plantas, insectos, animales, microorganismos y organismos marinos, es una fuente potencial de tales sustancias, ya que contiene una sorprendente cantidad de moléculas con gran variedad de estructuras químicas y actividades farmacológicas. En el ecosistema marino, las exigencias ecológicas como la competencia por espacio y supervivencia han favorecido varios organismos invertebrados a seleccionar metabolitos únicos con impresionantes actividades biológicas. En los ecosistemas terrestres, los anfibios presentan un único y efectivo sistema de secreción capilar con una variedad de glándulas que producen un arsenal de compuestos bioactivos como los péptidos, alcaloides, aminas biogénicas y lípidos. Las plantas poseen una enorme variedad de compuestos activos derivados especialmente de su metabolismo secundario. Los venenos de víboras, arácnidos, insectos y plantas, constituidos especialmente por proteínas y péptidos, presentan importantes actividades biológicas. El 25% de los fármacos para la salud están constituidos por moléculas de origen vegetal y si a este porcentaje le sumamos aquellas moléculas diseñadas del conocimiento existente en productos naturales o moléculas descubiertas al usar un ensayo en el cual el compuesto está diseñado para desplazar competitivamente al sustrato natural este porcentaje asciende al 52% [12].

Entre las plantas con actividad leishmanicida podemos destacar las familias *Annonaceae* y *Apocynaceae*. La mayoría de los compuestos activos aislados de estas familias son de tipo alcaloide aporfínico e indólico. Es importante destacar *Rollinia rufinervis* (*Annonaceae*) cuyo extracto de acetato de etilo presenta una actividad contra *Leishmania chagasi* a 0.095 µg/mL e *Himatanthus sucuuba* (*Apocynaceae*) con un IC₅₀ = 0.9 µg/ml, similar a la droga de referencia Anfotericina B (IC₅₀ = 1 µg/ml). La Tabla #1 presenta un resumen de las especies vegetales más importantes contra la leishmania reportadas en los últimos años.

Entre las plantas con actividad tripanocida podemos desatacar las familias *Fabaceae*, *Passifloraceae* y *Ancistrocladeae*. La mayoría de los compuestos activos aislados de estas familias son alcaloides quinoleínicos. Es importante destacar *Pasiflora incarnata* (*Passifloraceae*) con un IC₅₀ = 0.25 µg/ml contra las formas epimastigotes del parásito y *Ancistrocladus tanzaniensi* con un IC₅₀ entre 1.5 a 1.8 µg/ml. La Tabla #2 presenta un resumen de las especies vegetales más importantes contra el Chagas reportadas en los últimos años.

TABLA # 1. ESPECIES VEGETALES ACTIVAS CONTRA LA LEISHMANIA

FAMILIA	ESPECIE (ORGANO)	ACTIVIDAD	METABOLITO [Referencia]
Ancistrocladaceae	<i>Ancistrocladus ealaensis</i>	IC ₅₀ = 9.78 µM (<i>L. donovani</i>)	Naftilisoquinolina: Ancistroealaina A [17].
	<i>A. tanzaniensi</i>	IC ₅₀ entre 3.70 a 4.45 µM (<i>L. donovani</i>).	Naftilisoquinolinas: Ancistrotanzanina A y B [18].
Annonaceae	<i>Annona muricata</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (promastigotes de tres especies de leishmania)	[19].
	<i>G. Amplifolia</i>	IC ₅₀ = 3 µM (promastigotes <i>L. mexicana</i>) IC ₅₀ = 6 µM (promastigotes <i>L. panamensis</i>).	Alcaloides aporfínico: xylopinina [20].
	<i>G. dumetorum</i>	IC ₅₀ = 3 µM (promastigotes <i>L. mexicana</i>) IC ₅₀ = 6 µM (promastigotes <i>L. panamensis</i>).	Alcaloide aporfínico: cryptodorina [20].
	<i>Rollinia exsucca</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (promastigotes de tres especies de leishmania)	[19].
	<i>Rollinia pittieri</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (promastigotes de tres especies de leishmania). Índice de selectividad (SI) de 16.	[19].
	<i>Xylopi aromatica</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (promastigotes de tres especies de leishmania)	[19].
Apocynaceae	<i>Himatanthus sucuuba</i> Woodson (corteza)	Actividad leishmanicida contra amastigote y promastigote de <i>Leishmania amazonensis</i> : a) IC ₅₀ = 5 µg/ml. b) IC ₅₀ = 0.9 µg/ml, similar a la droga de referencia Anfotericina B (IC ₅₀ = 1 µg/ml)	a) Extracto crudo b) Espirolactone iridoide: plumericina [21].
	<i>Kopsia griffithii</i> (corteza y hojas)	Actividad contra promastigotes de <i>L. donovani</i> : a) IC ₅₀ entre 15.76 - 63.06 µM b) IC ₅₀ entre 15.76 - 63.06 µM. c) IC ₅₀ entre 0.76 - 3.12 µM	Alcaloides mono y bis-indólicos: a) Harmina. b) Pleiocarpina c) Buchtienina [22, 23].
	<i>Peschiera australis</i>	Potente actividad contra las formas amastigote y promastigote de <i>L. amazonensis</i> : IC ₉₇ de 35.46 µM.	Alcaloide indólico: coronaridina [24, 25].
	<i>Tabernaemontana catharinensis</i> (hojas y ramas)	Presenta 88% de inhibición del crecimiento de amastigote (<i>Leishmania amazonensis</i>) a 100 µg/ml.	Fracción rica en alcaloides indólicos [26].
	<i>Tabernaemontana sananho</i> Ruiz & Pav. (raíces)	Presenta buena actividad leishmanicida con un IC ₅₀ < 10 µg/ml contra promastigote de <i>L. amazonensis</i> . Presenta baja actividad con un IC ₅₀ ≈ 50 µg/ml contra amastigotes de la misma especie.	[27].
	<i>Kopsia griffithii</i> (corteza y hojas)	Actividad contra promastigotes de <i>L. donovani</i> : a) IC ₅₀ entre 15.76 - 63.06 µM. b) IC ₅₀ entre 15.76 - 63.06 µM. c) IC ₅₀ entre 0.76 - 3.12 µM.	Alcaloides mono y bis-indólicos: a) Harmina. b) Pleiocarpina c) Buchtienina [22, 23].
<i>Peschiera australis</i>	Potente actividad contra las formas amastigote y promastigote de <i>L. amazonensis</i> : IC ₉₇ de 35.46 µM.	Alcaloide indólico: coronaridina [24, 25].	

TABLA # 1. ESPECIES VEGETALES ACTIVAS CONTRA LA LEISHMANIA

FAMILIA	ESPECIE (ORGANO)	ACTIVIDAD	METABOLITO [Referencia]
Asteraceae	<i>Wedelia trilobata</i>	Actividad contra <i>Leishmania braziliensis</i> in vivo e in vitro: LD ₅₀ = 0,25 µg/ml contra amastigotes, LD ₅₀ = 0,78 µg/ml contra promastigotes y 70% de reducción de la lesión a 30 mg/kg en 100 µl de sustancia por día.	Acido kaurénico [28].
Buxaceae	<i>Sarcococca hookeriana</i> *, Nepal	Presenta actividad leishmanicida potente a moderada (IC ₅₀ = 0.20-61.44 µg/ml). La droga de referencia, amphotericina B, posee un IC ₅₀ = 0.12 µg/ml.	Alcaloides esferoidales [29].
Chenopodiaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Reducción del crecimiento parasitario del 94 y 81 %, en promastigotes y amastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> , respectivamente. Buena actividad frente a la leishmaniosis cutánea experimental, en ratones BALB/c, al tratarlos con 30 mg/Kg/día por vía intraperitoneal.	Aceite esencial [30].
Cycadaceae	<i>Zamia lindenii</i> Regel ex André (ramas)	Presenta baja actividad leishmanicida con un IC ₅₀ ≈ 50 µg/ml contra amastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> .	[27].
Guttiferaceae o Clusiaceae	<i>Clusia flava</i> (hojas)	Presenta moderada actividad leishmanicida con un IC ₅₀ < 50 µg/ml contra promastigotes de <i>Leishmania mexicana</i> .	[31]
	<i>Symphonia globulifera</i> *, Camerun	El extracto metanólico presenta un radio de selectividad de 14.	[32].
Guttiferaceae o Clusiaceae (cont.)	<i>Vismia tomentosa</i> Ruiz & Pav. (tronco)	Presenta baja actividad leishmanicida con un IC ₅₀ ≈ 50 µg/ml contra amastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> .	[27].
Lauraceae	<i>Ocotea duckei</i>	Actividad leishmanicida contra <i>Leishmania chagasi</i> : a) IC ₅₀ = 135.7 µg/ml. b) IC ₅₀ = 49.0 µg/ml Actividad leishmanicida contra <i>L. amazonensis</i> : a) IC ₅₀ = 143.7 µg/ml. b) IC ₅₀ = 64.9 µg/ml	a) Extracto crudo. b) Yangambin El extracto crudo como el compuesto activo presentan actividades mayores a la de Glucantime [33].
Liquenes	<i>Protosnea poeppigii</i> <i>Usnea florida</i>	Actividad leishmanicida con 100% de lisis a 100 µg/mL contra amastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> , <i>Leishmania brasiliensis</i> and <i>Leishmania infantum</i> .	Depsido: ácido isodivaricatico [34]
Menispermaceae	<i>Caryomene olivascens</i>	Actividad leishmanicida con una IC ₁₀₀ ≈ 90 µM (47).	Alc. bisbencilisoquinolinico: limacina [35].

* Planta de uso tradicional contra leishmania.

**Caso particular de resistencia adquirida a medicamentos

TABLA # 1. ESPECIES VEGETALES ACTIVAS CONTRA LA LEISHMANIA

FAMILIA	ESPECIE (ORGANO)	ACTIVIDAD	METABOLITO [Referencia]
Menispermaceae (cont.)	<i>Limaciopsis loagensis</i>	Actividad leishmanicida a 16.0 µM contra las formas promastigotes de <i>L. braziliensis</i> , <i>L. amazonensis</i> , y <i>L. donovani</i> . La actividad in vivo a 100 mg/kg día es comparable con la del Glucantime® (56 mg SbV/kg) (<i>L. amazonensis</i>).	Alcaloide bisbencilisoquinolinico: Isotetrandrina [36].
	<i>Stephania dinklagei</i>	a) IC ₅₀ = 36.1 µM (amastigotes de <i>L. donovani</i>) b) IC ₅₀ = 26.16 µM (<i>L. donovani</i>).	Alcaloides aporfínico: a) N-metiliriodendronina. b) Liriodenina [37].
Passifloraceae	<i>Passiflora incarnata</i>	Potente inhibición contra <i>L. infantum</i> , IC ₅₀ = 0.2-1.1 µM.	Alcaloide indólico: Harmalina [23].
Piperaceae	<i>Piper betle</i> (hojas)	IC ₅₀ = 9.8 µg/ml contra promastigotes IC ₅₀ = 5.45 µg/ml contra amastigotes El extracto presenta un buen índice de seguridad.	[38].
	<i>Piper hispidum</i> Sw. (hojas) <i>Piper strigosum</i> Trel. (hojas)	Presenta buena actividad leishmanicida con un IC ₅₀ < 10 µg/ml contra amastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> .	[27].
	<i>Piper rusbyi</i> (hojas)	a) Presenta buena actividad leishmanicida in vitro e in vivo: a) IC ₅₀ = 81.9 µM (promastigotes). b) IC ₅₀ = 11.2 µM (promastigotes). c) Eficacia a 5mg/kg/día in vivo contra leishmaniosis cutánea.	a) Kavapyrone b), c) Chalcona [39].
Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i> L.	Actividad leishmanicida contra promastigotes de <i>Leishmania infantum</i>	[40].
Rubiaceae	<i>Corynanthe pachyceras</i>	Marcada actividad contra promastigotes de <i>Leishmania major</i> : IC ₅₀ < 3 µM. No se registra una actividad citotóxica significativa lo que indica una importante selectividad en su actividad antiprotozoaria.	Alcaloides indólicos: dihidro-corynantheina, corynantheina y corynantheidina [41].
Solanaceae	<i>Solanum straminifolium</i> var <i>straminifolium</i> Jacq. (frutos)	Presenta baja actividad leishmanicida con un IC ₅₀ ≈ 50 µg/ml contra amastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> .	[27].
Trilliaceae	<i>Paris polyphylla</i> (rizomas)	Presenta actividad leishmanicida entre buena a moderada (IC ₅₀ = 1.59-83.72 µg/ml).	Triterpenos glicosilados [29].
Zygophyllaceae	<i>Peganum harmala</i> *	Importante inhibición contra <i>L. infantum</i> , IC ₅₀ = 0.2-1.1 µM.	Alcaloide indólico: Harmalina [23].

* Planta de uso tradicional contra leishmania

TABLA # 2. ESPECIES VEGETALES ACTIVAS CONTRA EL CHAGAS

FAMILIA	ESPECIE (ORGANO)	ACTIVIDAD	METABOLITO [Referencia]
Amarillydaceae	<i>Crinum Kirkii</i>	Moderada actividad con una IC ₅₀ 65µM sobre tripomastigotes de <i>T. brucei</i> .	Alcaloide isoquinolinico: Noraugustamina [22].
	<i>Narcissus angustifolius</i>	IC ₅₀ de 24.88 µM (<i>Trypanosoma cruzi</i>). No se observó actividad citotóxica.	Alcaloide isoquinolinico: Pancracina [42].
Ancistrocladaceae	<i>Ancistrocladus tanzaniensis</i>	IC ₅₀ entre 1.5 a 1.8 µg/ml (<i>Trypanosoma cruzi</i>).	Naftilisoquinolinas: Ancistrotanzanina A y B [22].
Annonaceae	<i>Ammona muricata</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (epimastigotes de <i>T. cruzi</i>)	[19].
	<i>Rollinia exsucca</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (epimastigotes de <i>T. cruzi</i>)	[19].
	<i>Rollinia pittieri</i>	IC ₅₀ <25 µg/ml (epimastigotes de <i>T. cruzi</i>) Indice de selectividad (SI) de 10.	[19].
	<i>Xylopi aromatica</i> (semillas)	Frente a formas epimastigotas de <i>T. cruzi</i> se obtuvo el 70% de organismos muertos a 211,6 µg/mL. Este resultado es mas efectivo que el de Benznidazol® (medicamento de referencia). IC ₅₀ <25 µg/ml (epimastigotes de <i>T. cruzi</i>).	Acetogeninas. [19].
Fabaceae	<i>Albizia zygia</i> (corteza)* Cameron	Presenta una importante actividad contra <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (0.2 µg/ml). Es activo contra <i>T. cruzi</i> con un Índice de selectividad (SI) de 22.5.	[32].
Menispermaceae	<i>Albertisia papuana</i>	En ratones Balb/c infectados con <i>T. cruzi</i> . la parasitemia fue significativamente reducida en comparación con el benznidazol.	Alcaloide: daphnolina [43].
	<i>Stephania cepharantha</i>	Baja actividad in vivo en ratones Balb/c infectados con <i>T. cruzi</i> .	Alcaloide: cepharantha [43].
Passifloraceae	<i>Pasiflora incarnata</i>	Inhibe el crecimiento de epimastigotes de <i>T. cruzi</i> entre 50-90% a concentraciones entre 0.25-50 µg/ml.	β-carbolina [44].

* Planta de uso tradicional contra el Chagas.

TABLA # 2. Continuación. ESPECIES VEGETALES ACTIVAS CONTRA EL CHAGAS

FAMILIA	ESPECIE (ORGANO)	ACTIVIDAD	METABOLITO [Referencia]
Piperaceae	<i>Piper regnellii</i> (hojas)	Importante actividad contra formas epimastigote de <i>T. cruzi</i> : a) IC ₅₀ = 7.0 µg/ml. Mas activo que benznidazole, la droga de elección. Presenta bajos efectos citotóxicos. b) IC ₅₀ = 7.5 µg/ml. c) IC ₅₀ = 8.0 µg/ml.	Neolignanos: a) Eupomatenoid-5 b) Eupomatenoid-6 c) Conocarpan [45].
Fabaceae	<i>Albizia zygia</i> (corteza)* Cameron	Presenta una importante actividad contra <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (0.2 µg/ml). Es activo contra <i>T. cruzi</i> con un Índice de selectividad (SI) de 22.5.	[32].
Menispermaceae	<i>Albertisia papuana</i>	En ratones Balb/c infectados con <i>T. cruzi</i> . la parasitemia fue significativamente reducida en comparación con el benznidazol.	Alcaloide: daphnolina [43].
	<i>Stephania cepharantha</i>	Baja actividad in vivo en ratones Balb/c infectados con <i>T. cruzi</i> .	Alcaloide: cepharantha [43].
Nyssaceae	<i>Camptotheca acuminata</i> (hojas)	Resultados promisorios contra los parásitos de <i>Trypanosoma</i> a 1.5-3.2 µM.	Alcaloide derivado quinolinico monoterpénico: Camptothecina [46].
Passifloraceae	<i>Pasiflora incarnata</i>	Inhibe el crecimiento de epimastigotes de <i>T. cruzi</i> entre 50-90% a concentraciones entre 0.25-50 µg/ml.	β-carbolina [44].
Piperaceae	<i>Piper regnellii</i> (hojas)	Importante actividad contra formas epimastigote de <i>T. cruzi</i> : a) IC ₅₀ = 7.0 µg/ml. Mas activo que benznidazole, la droga de elección. Presenta bajos efectos citotóxicos. b) IC ₅₀ = 7.5 µg/ml. c) IC ₅₀ = 8.0 µg/ml.	Neolignanos: d) Eupomatenoid-5 e) Eupomatenoid-6 f) Conocarpan [45].
Zygophyllaceae	<i>Peganum harmala</i> *	Presenta entre 50 a 90% de inhibición in vitro a 0.25mM (50 µg/ml).	Alcaloide indólico: Harmalina [44].

* Planta de uso tradicional contra el Chagas.

TABLA # 3. COLECTA DE ESPECIES EN EL VALLE DE ZONGO Y RESULTADOS BIOLÓGICOS

VOUCHER	ESPECIE	FAMILIA	PISO ALTITUDINAL	CODIGO	CHAGAS IC ₅₀ (µg/ml)	LEISHMANIA PH8; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA M2903; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA A PP75; IC ₅₀ µg/ml
RM2999	<i>Bomarea distichophylla</i> (Ruiz & Pav.) Baker	Alstroemeriaceae	Ceja de montaña de Yungas	RM2999T	100	100	100	100
				RM2999F	100	100	100	100
				RM2999FI	95.8	100	95.8	95.8
RM2995	<i>Bomarea formosissima</i> Ruiz & Pav.	Alstroemeriaceae	Ceja de montaña de Yungas	RM2995T	Inactivo	100	85.6	89.5
				RM2995H	66	61	61	61
				RM2995FI	100	100	100	10
SI-20	<i>Oreopanax sp.</i>	Araliaceae	Ceja de montaña de Yungas	SI-20H	37.5	33.9	29.1	33.9
RM3001	<i>Cynanchum sp.</i>	Asclepiadaceae	Yungas	RM3001H	33.9	47.9	47.9	47.9
				RM3001T	95.8	95.8	95.8	66
RM3016	<i>Berberis aff. paucidentata</i> Rusby	Berberidaceae	Paramo Yungueño	R3016H-FI	95.8	95.8	95.8	95.8
				RM3016T	95.8	95.8	95.8	95.8
SI-4	<i>Centropogon gloriosus</i> (Britton) Zahlbr.	Campanulaceae	Yungas	SI-4FI	Inactivo	64.2	64.2	66
				SI-4T	66	75	75	75
				SI-4H	47.9	47.9	47.9	47.9
SI-2	<i>Siphocampylus cf. bilabiatus</i> Zahlbr.	Campanulaceae	Yungas	SI-2H	11.5	24.4	24.4	24.4
				SI-2T	66	64.2	64.2	64.2
SI-15	<i>Siphocampylus dubius</i> Zahlbr.	Campanulaceae	Yungas	SI-15H	18.7	35.6	35.6	35.6
				SI-15T	95.8	81.5	81.5	95.8
				SI-15FI	33.9	33.9	33.9	33.9
RM2993	<i>Siphocampylus tupaeformis</i> Zahlbr.	Campanulaceae	Ceja de montaña de Yungas	RM2993T	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo
				RM2993FI	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo
				RM2993H	75	67.1	66	67.1
SI-1	<i>Siphocampylus sp.</i>	Campanulaceae	Yungas	SI-1H	4.8	47.9	47.9	47.9
				SI-1T	100	75	75	75
SI-8	<i>Siphocampylus sp.</i>	Campanulaceae	Yungas	SI-8T	5.1	13.9	33.4	29.1
				SI-8FI	47.9	81.2	81.2	81.2
				SI-8H	47.9	81.2	81.2	81.2
RM3022	<i>Cleome lechleri</i> Eichl.	Capparidaceae	Yungas	RM3022T	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo
				RM3022H	95.8	95.8	95.8	85.6
SI-5	<i>Baccharis pentlandii</i> DC.	Compositae	Paramo Yungueño	SI-5T	47.9	47.9	47.9	47.9
				SI-5H	33.9	33.9	33.9	50
				SI-5FI	95.8	95.8	95.8	95.8

Collecte I: SI-S26, Collecte II: RM2991-3012, Collecte III: RM3013-3031

T : Tallos, H : Hojas, FI : Flores, Fr : Frutos

TABLA # 3. (Continuación) COLECTA DE ESPECIES EN EL VALLE DE ZONGO Y RESULTADOS BIOLÓGICOS

VOUCHER	ESPECIE	FAMILIA	PISO ALTITUDINAL	CODIGO	CHAGAS IC ₅₀ (µg/ml)	LEISHMANIA PH8; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA M2903; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA PP75; IC ₅₀ µg/ml
RM3017	<i>Barnadesia pycnophylla</i> Muschl.	Compositae	Ceja de montaña de Yungas	RM3017T	95.8	95.8	95.8	95.8
				RM3017H	95.8	66	66	66
				RM3017FI	95.8	95.8	95.8	95.8
RM3030	<i>Liabum foliosum</i> (Rusby) Ferreyra	Compositae	Yungas	RM3030T	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo
				RM3030FI	95.8	95.8	95.8	95.8
				RM3030H	100	100	100	100
RM3002	<i>Liabum hastifolium</i> Poepp. & Endl.	Compositae	Yungas	RM3002T	47.9	47.9	47.9	47.9
				RM3002H	11.5	14.8	14.8	14.8
RM3023	<i>Liabum hastifolium</i> Poepp. & Endl.	Compositae	Yungas	RM3023H	14.8	10.4	10.4	10.4
				RM3023T	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo
RM3020	<i>Liabum pinnulosum</i> Kuntze	Compositae	Yungas	RM3020H	100	100	100	100
				RM3020T	95.8	95.8	95.8	95.8
				RM3020FI	95.8	95.8	95.8	95.8
RM3028	<i>Oyedaea boliviana</i> Britton	Compositae	Yungas	RM3028FI	95.8	95.8	95.8	95.8
				RM3028T	Inactivo	61	75	75
				RM3028H	95.8	95.8	95.8	95.8
RM3029	<i>Polymnia parviceps</i> S. F. Blake	Compositae	Yungas	RM3029H	66	58.3	58.3	58.3
				RM3029T	95.8	95.8	95.8	95.8
SI-17	<i>Vallea stipularis</i> L.f.	Elaeocarpaceae	Ceja de montaña de Yungas	SI-17H	61	66	83.3	90.3
				SI-17T	81.5	66	71.7	71.7
				SI-17FI	47.9	47.9	47.9	47.9
RM3009	<i>Alchornea cf. glandulosa</i> Poepp.	Euphorbiaceae	Yungas	RM3009T	Inactivo	89.5	89.5	89.5
				RM3009H	47.9	47.9	47.9	47.9
RM2998	<i>Clusia cf. flaviflora</i> Engl.	Guttiferae	Ceja de montaña de Yungas	RM2998T	95.8	95.8	95.8	95.8
				RM2998H	66	66	66	66
				RM2998FI	47.9	33	33	33
RM3008	<i>Clusia maritima</i> Engl.	Guttiferae	Yungas	RM3008Fr	95.8	100	95.8	95.8
				RM3008H	33.9	33.9	33.9	33.9
				RM3008FI	50	21.4	21.4	21.4
				RM3008T	100	85.5	85.5	70.3

Collecte I: SI-S26, Collecte II: RM2991-3012, Collecte III: RM3013-3031

T : Tallos, H : Hojas, FI : Flores, Fr : Frutos

TABLA # 3. (Continuación) COLECTA DE ESPECIES EN EL VALLE DE ZONGO Y RESULTADOS BIOLÓGICOS

VOUCHER	ESPECIE	FAMILIA	PISO ALTITUDINAL	CODIGO	CHAGAS IC ₅₀ (µg/ml)	LEISHMANIA PH8; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA M2903; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA PP75; IC ₅₀ µg/ml
RM3012	<i>Clusia cf. polyantha</i> Cuatrec.	<i>Guttiferae</i>	Yungas	RM3012H RM3012T RM3012Fl	37.5 100 Inactivo	37.5 75 100	37.5 75 100	37.5 75 100
SI-10	<i>Clusia sp.</i>	<i>Guttiferae</i>	Yungas	SI-10T	95.8	66	66	66
RM3007	<i>Vismia glaziovii</i> Ruhland (=V. vuchtienii Ewan)	<i>Guttiferae</i>	Yungas	RM3007H	75	61	61	61
RM3000	<i>Gunnera cf. apiculata</i> Schindl.	<i>Haloragidaceae</i>	Yungas	RM3000H RM3000T	Inactivo Inactivo	100 Inactivo	95.8 Inactivo	95.8 100
SI-26	<i>Crocosmia x crocosmiiflora</i> (Lemoine ex E. Morren) N.E.Br.	<i>Iridaceae</i>	Yungas	SI-26H SI-26Fr SI-26T	66 66 42.8	64.2 66 47.9	66 66 47.9	66 66 47.9
SI-24	<i>Distichia muscoides</i> Nees & Meyen	<i>Juncaceae</i>	Pradera alto andina	SI-24	29.1	50	50	50
RM3026	<i>Minthostachys cf. acutifolia</i> Epling	<i>Labiatae</i>	Yungas	RM3026H RM3026T	66 95.8	66 95.8	66 95.8	66 95.8
RM3025	<i>Stachys aperta</i> Epling	<i>Labiatae</i>	Yungas	RM3025T RM3025H	95.8 100	95.8 100	95.8 100	95.8 100
RM3021	<i>Amicia lobbiana</i> Benth. ex Rusby	<i>Leg. Papilionoideae</i>	Yungas	RM3021H RM3021T RM3021Fl	Inactivo 95.8 95.8	95.8 89.5 95.8	95.8 89.5 95.8	95.8 89.5 95.8
RM3006	<i>Dicyonema glabratum</i> (Spreng.) D. Hawksw.	<i>Liquen</i>	Yungas	RM3006	66	100	100	73.4
SI-22	<i>Dicyonema glabratum</i> (Spreng.) D. Hawksw.	<i>Liquen</i>	Yungas	SI-22T	50	50	50	50
RM3018	<i>Gaiadendron punctatum</i> (Ruiz & Pav.) G. Don.	<i>Loranthaceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	RM3018H RM3018T	100 95.8	66 72.3	66 75	66 75
SI-19	<i>Gaiadendron punctatum</i> (Ruiz & Pav.) G. Don.	<i>Loranthaceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	SI-19T SI-19H	47.9 12	47.9 37.5	47.9 12	47.9 12
RM2997	<i>Brachyotum microdon</i> (Naudin) Triana	<i>Melastomataceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	RM2997H RM2997S	Inactivo Inactivo	100 100	75 100	66 100
SI-16	<i>Brachyotum microdon</i> (Naudin) Triana	<i>Melastomataceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	SI-16H SI-16Fl	47.9 33.9	47.9 37.5	47.9 37.5	47.9 37.5

Collecte I: SI-S26, Collecte II: RM2991-3012, Collecte III: RM3013-3031

T: Tallos, H: Hojas, Fl: Flores, Fr: Frutos, s: Semillas

TABLA # 3. (Continuación) COLECTA DE ESPECIES EN EL VALLE DE ZONGO Y RESULTADOS BIOLÓGICOS

VOUCHER	ESPECIE	FAMILIA	PISO ALTITUDINAL	CODIGO	CHAGAS IC ₅₀ (µg/ml)	LEISHMANIA PH8; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA M2903; IC ₅₀ µg/ml	LEISHMANIA PP75; IC ₅₀ µg/ml
RM3019	<i>Miconia boliviensis</i> Cogn.	<i>Melastomataceae</i>	Yungas	RM3019H RM3019T	95.8 95.8	95.8 95.8	95.8 95.8	95.8 95.8
RM3003	<i>Fuchsia boliviana</i> Carriere	<i>Onagraceae</i>	Yungas	RM3003H RM3003Fl	100 100	Inactivo 100	Inactivo 95.8	Inactivo 100
SI-13	<i>Fuchsia cf. denticulata</i> Ruiz & Pav.	<i>Onagraceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	SI-13T SI-13H SI-13Fr SI-13Fl	81.5 95.8 47.9 95.8	69.8 95.8 47.9 69.8	69.8 95.8 47.9 69.8	69.8 95.8 47.9 69.8
RM3024	<i>Bocconia integrifolia</i> Humb. & Bonpl.	<i>Papaveraceae</i>	Yungas	RM3024H RM3024T	95.8 6	95.8 0.4	95.8 0.4	95.8 0.4
RM3004	<i>Passiflora amethystina</i> J.C. Mikan	<i>Passifloraceae</i>	Yungas	RM3004Fr RM3004H RM3004T RM3004Fl	64.2 66 69.8 Inactivo	64.2 61 81.5 Inactivo	64.2 61 81.5 Inactivo	64.2 61 69.8 Inactivo
SI-3	<i>Cobaea scandens</i> Cav.	<i>Polemoniaceae</i>	Yungas	SI-3H SI-3Fl	47.9 66	47.9 100	47.9 100	47.9 100
RM3027	<i>Cobaea scandens</i> Cav.	<i>Polemoniaceae</i>	Yungas	RM3027H RM3027Fr RM3027Fl RM3027T	95.8 Inactivo 95.8 95.8	95.8 Inactivo 95.8 95.8	95.8 Inactivo 95.8 95.8	95.8 Inactivo 95.8 95.8
SI-12	<i>Monnina bridgesii</i> Chodat	<i>Polygonaceae</i>	Sourcil de montagne de Yungas	SI-12Fl-Fr SI-12T SI-12H	95.8 71.7 31.9	69.8 85.6 18.7	95.8 85.6 18.7	81.5 85.6 18.7
RM3013	<i>Rumex acetosella</i> L.	<i>Polygonaceae</i>	Paramo yungeño	RM3013H	95.8	95.8	95.8	95.8
SI-6	<i>Rumex sp.</i>	<i>Polygonaceae</i>	Paramo yungeño	SI-6H	90.3	85.6	94.3	94.3
SI-9	<i>Rumex obtusifolius</i> L.	<i>Polygonaceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	SI-9H	66	71.7	71.7	71.7
SI-7	<i>Rumex sp.</i>	<i>Polygonaceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	SI-7H	81.5	69.8	69.8	69.8
RM3015	<i>Elaphoglossum mathewssii</i> (Fée) T. Moore	<i>Polypodiaceae</i>	Paramo yungeño	RM3015H	95.8	95.8	95.8	95.8
RM3014	<i>Polystichum pycnolepis</i> (Klotzsch) T. Moore	<i>Pteridaceae</i>	Paramo yungeño	RM3014H	95.8	95.8	95.8	95.8

Collecte I: SI-S26, Collecte II: RM2991-3012, Collecte III: RM3013-3031

T: Tallos, H: Hojas, Fl: Flores, Fr: Frutos

TABLA # 3. (Continuación) COLECTA DE ESPECIES EN EL VALLE DE ZONGO Y RESULTADOS BIOLÓGICOS

VOUCHER	ESPECIE	FAMILIA	PISO ALTITUDINAL	CODIGO	CHAGAS IC ₅₀ (µg/ml)	LEISHMANIA PH8*	LEISHMANIA M2903*	LEISHMANIA PP75*
RM2992	<i>Acaena cylindrostachya</i> Ruiz & Pav.	<i>Rosaceae</i>	Paramo yungeño	RM2992H RM2992T	100 100	100 100	100 100	75 100
RM2994	<i>Lachemilla pectinata</i> (Kunth) Rothm.	<i>Rosaceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	RM2994H RM2994T	95.8 100	66 89.5	66 85.6	66 89.5
SI-25	<i>Rubus briareus</i> Focke	<i>Rosaceae</i>	Ceja de montaña de Yungas	SI-25H SI-25Fr SI-25T	85.6 47.9 35.8	66 50 47.9	66 50 47.9	66 50 47.9
RM3010	<i>Condaminea corymbosa</i> (Ruiz & Pav.)DC.	<i>Rubiaceae</i>	Yungas	RM3010T RM3010H	100 Inactivo	85.6 Inactivo	85.6 Inactivo	85.6 Inactivo
RM2991	<i>Escallonia myrtilloides</i> L.f.	<i>Saxifragaceae</i>	Paramo yungeño	RM2991H RM2991T	100 95.8	100 66	100 66	100 66
RM2996	<i>Agalinis chaparensis</i> Barringer	<i>Scrophulariac eae</i>	Ceja de montaña de Yungas	RM2996Fl RM2996Fr RM2996H	95.8 100 Inactivo	95.8 66 95.8	95.8 66 Inactivo	95.8 66 Inactivo
SI-21	<i>Azorella sp.</i>	<i>Umbelliferae</i>	Pradera alto andina	SI-21	50	81.2	81.2	81.2
SI-11	<i>Costus sp.</i>	<i>Zingiberaceae</i>	Yungas	SI-11T	75	71.7	71.7	71.7

Collecte I: SI-S26, Collecte II: RM2991-3012, Collecte III: RM3013-3031

T : Tallos, H : Hojas, Fl : Flores, Fr : Frutos.

* IC₅₀ µg/mlTABLA # 4. EXTRACTOS DE ESPECIES COLECTADAS EN EL VALLE DE ZONGO CON IC₅₀ INFERIOR A 25µg/ml

VOUCHER	ESPECIE	FAMILIA	PISO ALTITUDINAL	CODIGO	CHAGAS IC ₅₀ (µg/ml)	LEISHMANIA PH8	LEISHMANIA M2903	LEISHMANIA PP75
SI-1	<i>Siphocampylus sp.</i>	<i>Campanulaceae</i> <i>e</i>	Yungas	SI-1H	4.8	-	-	-
SI-2	<i>Siphocampylus cf.</i> <i>bilabiatus</i> Zahlbr.	<i>Campanulaceae</i> <i>e</i>	Yungas	SI-2H	11.5	24.4	24.4	24.4
SI-8	<i>Siphocampylus sp.</i>	<i>Campanulaceae</i> <i>e</i>	Yungas	SI-8T	5.1	13.9	-	-
SI-15	<i>Siphocampylus</i> <i>dubius</i>	<i>Campanulaceae</i> <i>e</i>	Yungas	SI-15H	18.7	-	-	-
RM3002	<i>Liabum</i> <i>hastifolium</i> .	<i>Compositae</i>	Yungas	RM3002H	11.5	14.8	14.8	14.8
RM3023	<i>Liabum</i> <i>hastifolium</i> .	<i>Compositae</i>	Yungas	RM3023H	14.8	10.4	10.4	10.4
RM3008	<i>Clusia martiana</i> Engl.	<i>Guttiferae</i>	Yungas	RM3008Fl	-	21.4	21.4	21.4
SI-19	<i>Gaiadendron</i> <i>punctatum</i>	<i>Loranthaceae</i>	Ceja de montaña	SI-19H	12	-	12	12
RM3024	<i>Bocconia</i> <i>integrifolia</i>	<i>Papaveraceae</i>	Yungas	RM3024T	6	0.4	0.4	0.4
SI-12	<i>Monnina bridgesii</i> Chodat	<i>Polygalaceae</i>	Ceja montaña	SI-12H	-	18.7	18.7	18.7

REFERENCIAS

1. J. Ampuero; M. Urdaneta; V. de Oliveira Macêdo; Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2005, 21, 161-170.
2. G. Montes; C. Ponce; E. Ponce; et al. Pan American Journal of Public Health, 1999, 6, 311-320.
3. C. Engwerda; P. Kaye; Immunol. Today, 2000, 21: 73-8.
4. R. Barado; C. Jones; M. Carvalho; J. Infect dis. 1986, 154, 1003-1011.
5. P. Sartorelli; S. P. Andrade, M. S. Melhem; F. O. Prado; A. G. Tempone; Phytother. Res. 2007, 21, 644-647.
6. S. Mollinedo, M. Torrez, E. Holguin, F. Vargas; Rev. Médica, 2007. Guia operativa para el control en Bolivia. Unidad de Epidemiología, Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis Comité de Identidad Institucional - Ministerio de Salud y Deportes; 2007.
7. World Health Organization. WHO-2002. Disponible en www.who.int/ctd/chagas/burdens.htm.
8. G. Tapia; C. Salinas; S. Nole, L. Tam; K. Gamarra, The 134th Annual Meeting & Exposition (November 4-8, 2006) of A PHA.

9. J. R. Alfred; F. Noireau; G. Guillén, La enfermedad de Chagas en Bolivia. La Paz, Ediciones Gráficas, 1999.
10. L. Villa Villanueva; J. M. Escriba; F. Parreño Rodríguez; Rev. Pediatría de Atención Primaria, 2005, 1, 61-76.
11. A. O. M. Stoppani; Medicina, 1999, 59, 147- 165.
12. D. J. Newman, D.J, et al. J. Nat. Prod. 2003, 1022-1037.
13. T. Ortuño, “Estudio palinológico en un gradiente altitudinal en el Valle de Zongo. La Paz. Bolivia.” Tesis para optar el título de Licenciatura en Biología, UMSA, 2000.
14. M. Baudoin, Historia Natural de un Valle de los Andes, La Paz, Ed. Instituto de Ecología, UMSA, 1991.
15. S. L. Ibáñez-Calero. “Application du test d’inhibition de la biocrystallisation de l’hème a la caracterisation de composés antipaludiques isolés de la flore de Bolivie”. These présentée en vue de l’obtention de Doctorat de l’Université Paul Sabatier, France, 2005.
16. V. Muñoz; M. Sauvain; G. Bourdy ; J. Callapa ; I. Rojas ; J. A. Bravo ; L. Balderrama ; B. Ortiz ; A. Giménez; E. Deharo; J. of Ethnopharmacology, 2000, 69, 127-137.
17. G. Bringmann ; A. Hamm ; C. Gunther ; M. Michel ;R. Brun ; V. Mudogo ; J Nat Prod. 2000, 63, 1465-1470.
18. G. Bringmann; K. Messer; R. Brun; V. Mudogo; J Nat Prod. 2002, 8, 1096-1101.
19. E. Osorio; G. J. Arango; N. Jiménez; F. Alzate; G. Ruiz; D. Gutiérrez; M. A. Paco; A. Giménez; S. J. Robledo; J. Ethnopharmacol. 2007, 111, 630-635.
20. H. Montenegro; M. Gutiérrez; L. I. Romero; E. Ortega-Barría; T. L. Capson; L. C. Rios; Planta Med. 2003, 69, 677-679.
21. D. Castillo; J. Arevalo; F. Herrera; C. Ruiz; R. Rojas; E. Rengifo; A. Vaisberg; O. Lock; J. L. Lemesre; H. Gornitzka; M. Sauvain; J. Ethnopharmacol. 2007, 112, 410-414.
22. A. Machucho; J. Bastida; C. Codina; et al. Phytochemistry, 2004, 65, 3143-3149.
23. C. D. Giorgio; F. Delmas; E. Ollivier; R. Elías; G. Balansard; P. Timon-David; Exp Parasitol. 2004, 106, 67-74.
24. J. D. Delorenzi; M. Attias; C. R. Gattass; et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001, 45, 1349-1354.
25. J. D. Delorenzi; L. Freire; C. R. Gattass; Antimicrob Agents Chemother. 2002, 46, 2111-2115.
26. D. C. Soares; C. G. Pereira; M. A. Meireles; E. M. Saraiva; Parasitol Int. 2007, 56, 135-139.
27. Y. Estevez; D. Castillo; M. T. Pisango; J. Arevalo; R. Rojas; J. Alban; E. Deharo; G. Bourdy; M. Sauvain; J Ethnopharmacol. 2007, 114, 254-259.
28. S. Brito; O. Crescente; A. Fernández; A. Coronado; N. Rodriguez; Biomedica, 2006, 1, 180-187.
29. K. P. Devkota; M. I. Choudhary; R. Ranjit; Samreen; N. Sewald; Nat Prod Res. 2007, 21, 292-297.
30. L. Monzote; A. M. Montalvo; R. Scull; M. Miranda; J. Abreu ; 2007, 49, 257-260.
31. S. R. Peraza-Sánchez; F. Cen-Pacheco; A. Noh-Chimal; F. May-Pat; P. Simá-Polanco; E. Dumonteil; M. R. García-Miss; M. Mut-Martín; Fitoterapia, 2007, 78, 315-318.
32. L. B. Ndjakou; C. Vonthron-Sénécheau ; S. R. Fongang ; F. Tantangmo ; S. Ngouela ; M. Kaiser; E. Tsamo; R. Anton; B. Weniger; J Ethnopharmacol. 2007, 111, 8-12.
33. R. L. Monte; J. M. Barbosa; L. M. Sousa; P. F. Athayde; C. S. Dias; M. R. Oliveira; Z Naturforsch. 2007, 62, 348-352.
34. G. Schmeda-Hirschmann; A. Tapia; B. Lima; M. Pertino; M. Sortino; S. Zacchino; A. R. Arias; G. E. Feresin; Phytother Res. 2008, 22, 349-55.
35. R. S. Phillips; Clin Microbiol Rev. 2001, 14, 208-226.
36. M. Enserink; Science, 2000, 287, 1956-1958.
37. M. R. Camacho; G. C. Kirby; D. C. Warhurst; S. L. Croft; J. D. Phillipson; 2000, Planta Med. 66, 478-480.
38. A. Sarkar; R. Sen; P. Saha; S. Ganguly; G. Mandal; M. Chatterjee; Parasitol Res. 2008, 102, 1249-1255.
39. N. Flores; G. Cabrera; I. A. Jiménez; J. Piñero; A. Giménez; G. Bourdy; F. Cortés-Selva; I. L. Bazzocchi; Planta Med. 2007, 73, 206-211.
40. C. C. Toma; E. Ollivier; F. Delmas; C. DiGiorgio; G. Balansard; Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2007, 111, 285-289.
41. D. Stärk; E. Lemmich; J. Christensen; A. Kharazmi; C. E. Olsen; J. W. Jaroszewski; Planta Med. 2000, 66, 531-536.
42. J. Labraña; A. K. Machucho; V. Kricsfalusy; et al. Phytochemistry, 2002, 60, 847-852.
43. A. Fournet ; A. Rojas; M. E. Ferreira; et al. J Antimicrob Agents. 2000, 13, 189-195.
44. S. Sepulveda-Boza; B. K. Cassels; Planta Med. 1996, 62, 98-105.
45. P. S. Luize; T. Ueda-Nakamura; B. P. Dias Filho; D. A. Cortez; C. V. Nakamura; Biol Pharm Bull. 51

- 2006, 29, 2126-2130.
46. A. L. Bodley; T. A. Shapiro; Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92, 3726-3730.
47. T. Watanabe; Y. Ohashi; R. Yoshino; N. Komano; M. Eguchi; S. Maruyama; T. Ishikawa; Org Biomol Chem. 2003, 1, 3024-3032.