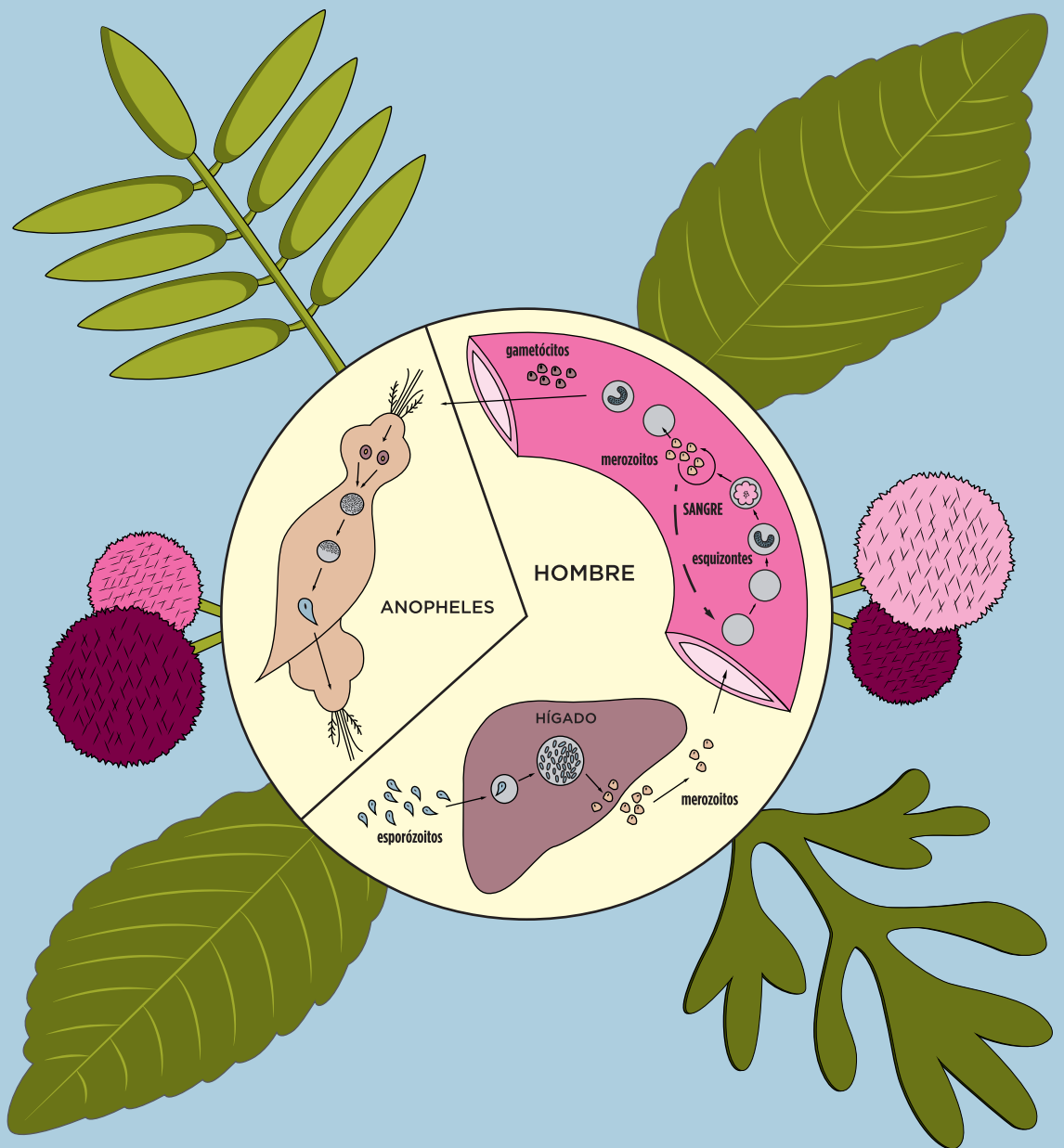




UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

PLANTAS MEDICINALES EMPLEADAS COMO ANTIMALÁRICAS EN LA MEDICINA TRADICIONAL DE ÁREAS TROPICALES. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS



M^a Elena Jurado Priego



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**PLANTAS MEDICINALES EMPLEADAS COMO
ANTIMALÁRICAS EN LA MEDICINA TRADICIONAL DE
ÁREAS TROPICALES. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS**

Autor/a: M^a Elena Jurado Priego

Lugar y Fecha de presentación: Sevilla, julio 2017

Departamento: Farmacología

Tutor/a: Ana María Quílez Guerrero

Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica

Resumen

Introducción: La malaria es una parasitosis causada por el protozoo *Plasmodium sp.* y transmitida por el mosquito del género *Anopheles*. Se distribuye por las zonas tropicales de Asia, América y África. Según la OMS, es la enfermedad que mayor número de muertes produce y que mayor impacto económico presenta. En los fármacos de síntesis utilizados actualmente se incrementan cada vez más las resistencias y reacciones adversas severas. Las evidencias científicas y de uso tradicional nos indican que las plantas medicinales pueden ofrecer una alternativa o complemento eficaz y seguro para el tratamiento antipalúdico. **Objetivos:** Conocer las evidencias científicas que existen de las plantas utilizadas contra la malaria, seleccionar las especies que puedan utilizarse como herramientas terapéuticas e identificar las que necesiten una validación mayor, e investigar y valorar la composición de dos fitopreparados antimaláricos que elabora y utiliza la ONG Phytosalus: PRADIL y MALARIA. **Metodología:** Las bases de datos científicas PubMed, Scopus, Scielo y Lilacs, así como páginas web, manuales, documentos técnicos y monografías han sido empleadas para la búsqueda de información. **Resultados:** Las plantas seleccionadas con mayor evidencia científica, estudios farmacológicos y conocimiento de su mecanismo de acción son *Artemisia annua*, *Eurycoma longifolia*, *Stephania rotunda*, *Spilanthes acmella*, *Quassia amara*, *Cinchona officinalis*, *Solanum nudum*, *Cryptolepis sanguinolenta* y *Dicoma tomentosa*. Por otra parte, las especies que componen PRADIL presentan buena actividad en los ensayos farmacológicos revisados. **Conclusiones:** La especie medicinal que presenta mayor información sobre su eficacia y seguridad es *Artemisia annua*. Las plantas medicinales del fitopreparado PRADIL presentan, con los datos preclínicos disponibles, una demostrada actividad y ausencia de toxicidad. Por todo ello es necesario e importante la realización de investigaciones más profundas preclínicas y clínicas para poder validar el uso de estas especies y de PRADIL en el tratamiento de la malaria.

Palabras clave: *Malaria, plantas medicinales, medicina tradicional, extracto acuoso, fitopreparados.*

ÍNDICE

1.Introducción	3
1.1. Concepto de malaria.....	3
1.2. Características de las especies del género Plasmodium.....	3
1.3. Ciclo vital de <i>Plasmodium sp.</i>	3
1.4. Tipos de malaria.....	5
1.5. Distribución.....	6
1.6. Epidemiología y prevalencia.....	6
1.7. Limitación del tratamiento con los fármacos de síntesis.....	7
2. Justificación y objetivos	9
3. Metodología	9
4.Resultados y discusión	10
4.1. Plantas antimaláricas usadas en Asia.....	10
4.2. Plantas antimaláricas usadas en América.....	17
4.3. Plantas antimaláricas usadas en África.....	22
4.4. Preparados antimaláricos.....	25
4.4.1. PRADIL y MALARIA.....	25
4.4.2. Plantas que componen PRADIL.....	27
4.5. Tablas resumen de las plantas usadas como antimaláricas.....	30
4.5.1. Tabla resumen de las plantas usadas como antimaláricas en América.....	30
4.5.2. Tabla resumen de las plantas usadas como antimaláricas en África.....	31
4.5.3. Tabla resumen de las plantas usadas como antimaláricas en Asia.....	32
5.Conclusiones	33
6.Bibliografía	33

1. Introducción

1.1 Concepto de malaria

La malaria, también llamada paludismo, es una enfermedad producida por cuatro especies del género *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium vivax*. Se ha reportado en las zonas de bosque del sureste de Asia, la infección en humanos por el parásito de la malaria que infecta al mono: *Plasmodium knowlesi* (Peters y Pasvol, 2008).

Se transmite al hombre a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*, que es el vector. Los mosquitos del género *Anopheles* viven cerca de pantanos y de terrenos con mucha humedad, de ahí la etimología de paludismo, del latín *paludis*, que significa pantano.

1.2. Características de las especies del género *Plasmodium*

Respecto al parásito, hay características que diferencian a cada especie de plasmodio atendiendo a parámetros patológicos:

	Tipo de glóbulos rojos (GR) parasitados	Tiempo de esquizogonia exoeritrocítica (E. ER)	Lugar de E. ER	Nº merozoitos/ E. ER	Hipnozoitos
<i>P. falciparum</i>	Todo tipo de GR	36-48 horas	Capilares y vasos internos	8-36 merozoitos	No
<i>P. malariae</i>	GR viejos	72 horas	Sangre periférica	6-12 merozoitos	No
<i>P. vivax</i>	GR jóvenes	48 horas	Sangre periférica	12-24 merozoitos	Sí
<i>P. ovale</i>	GR jóvenes	48 horas	Sangre periférica	6-12 merozoitos	Sí

1.3. Ciclo vital completo de *Plasmodium sp.*

1.3.1 En el mosquito

En el mosquito tiene lugar el ciclo sexual, es decir la esporogonia (Peters y Pasvol, 2008)

- I. El mosquito hembra de *Anopheles* al alimentarse de la sangre del ser humano toma **gametocitos**. Estos maduran convirtiéndose en **micro y macrogametos** en el estómago del mosquito.

- II. Estos **micro y macrogametos** se fusionan dando lugar a un cigoto, el cual da lugar a un **ovocineto** con motilidad.
- III. Este **ovocineto** atraviesa hasta llegar al intestino medio del mosquito donde evoluciona a **ovoquiste**, en cuyo interior se desarrollan miles de **esporozoítos**.
- IV. Cuando maduran los **esporozoítos** rompen la pared del **ovoquiste** y estos **esporozoítos** pasan a la cavidad bucal del mosquito y atraviesan los ácinos de las glándulas salivales.

1.3.2 En el hombre

En los animales vertebrados, y en el ser humano, se da el ciclo asexual, llamado esquizogonia. (Perea, 1992)

- I. Cuando el mosquito hembra infectado con el plasmodio pica a una persona le inyecta en la sangre **esporozoítos** presentes en sus conductos salivales. Los esporozoítos son por tanto la forma infectante para el ser humano.
- II. Estos **esporozoítos** penetran en el hígado del huésped donde evolucionan y crecen convirtiéndose en **esquizontes hísticos** que contienen **merozoítos** en su interior. A veces estos **esquizontes** permanecen latentes en el hígado durante años antes de sufrir lesión y liberar los **merozoítos**, produciéndose los síntomas de la enfermedad. Esta forma de latencia en el hígado, llamados **hipnozoítos**, solo se da en *P. vivax* y *P. ovale*. Los **hipnozoítos** son los causantes de las llamadas recidivas o recaídas de la malaria.
- III. Los **esquizontes hísticos** se rompen y dejan salir fuera a los **merozoítos**. Estos **merozoítos** invaden los glóbulos rojos y se multiplican en ellos, evolucionando a estado de anillo, **trofozoito joven**, **trofozoito maduro**, **esquizonte** y de nuevo **merozoíto**. Se completa así el ciclo asexual del plasmodio.
- IV. Los hematíes son destruidos y se produce la liberación de los **merozoítos** en mayor cantidad. Esta destrucción de hematíes es lo que desencadena el llamado paroxismo febril: fiebre, escalofríos y sudoración.
- V. Algunos de los **merozoítos** se transforman en **gametocitos**. Los gametocitos son la forma sexual de los parásitos de la malaria. Si algún mosquito pica de nuevo al huésped, se infecta, completándose así el ciclo.

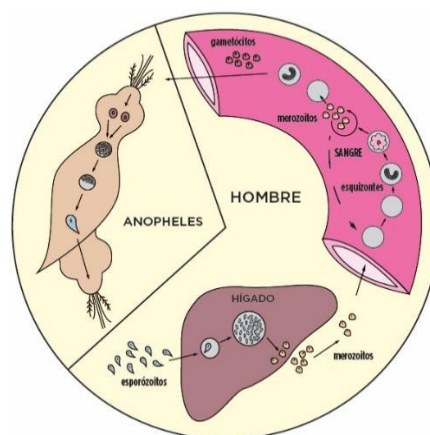


Fig. 1: Ciclo de Plasmodium sp. en el hombre y el mosquito

1.4. Tipos de malaria

Clasificaremos la malaria atendiendo a la especie de plasmodio que la produce y el número de paroxismos febriles, y a la gravedad de los síntomas que se dan:

1.4.1. Según la especie de *Plasmodium* y el número de paroxismos febriles:

-Malaria terciana maligna: el paroxismo febril se repite cada 3 días y es causada por *P. falciparum*. Los picos máximos de temperatura se dan en los días 1 y 3.

-Malaria terciana benigna: el paroxismo febril se repite cada 3 días y es causada por las especies *P. vivax* y *P. ovale*. Los picos máximos de temperatura se dan en los días 1 y 3.

-Malaria cuartana: el paroxismo febril se repite cada 4 días y es causada por *P. malariae*. Los picos máximos de temperatura se dan en los días 1 y 4.

La malaria terciana maligna es la más peligrosa, puesto que *P. falciparum* invade todo tipo de glóbulos rojos, por tanto, la infección de eritrocitos no tiene límite, causando mayores alteraciones y pudiendo causar una enfermedad aguda, rápida y fulminante (Perea, 1992).

1.4.2. Según los síntomas

-Malaria aguda no complicada, que correspondería con las primeras fases de multiplicación del parásito en los hematíes. Sus síntomas son inespecíficos, siendo los más comunes:

- *Fiebre, escalofríos y sudoración*
- *Vómitos, diarrea y falta de apetito*
- *Cefalea y mialgias*

-Malaria grave o complicada, que coincide con la fase de invasión de la mayoría de los glóbulos rojos y la rotura de estos con la consiguiente expulsión del parásito y restos eritrocíticos. Los síntomas más característicos son:

- *Deshidratación*
- *Grave Dificultad respiratoria*
- *Ictericia y Coluria*
- *Anuria/Oliguria*
- *Hepatomegalia y esplenomegalia*
- *Letargia*
- *Vómito persistente*
- *Hipotensión arterial*
- *Convulsiones*
- *Trastornos de conciencia y hemorrágicos*

Estos síntomas pueden dar lugar a formas más complicadas como malaria cerebral, insuficiencia renal aguda, anemia severa, choque hipovolémico y edema pulmonar, que pueden terminar provocando en la mayoría de los casos la muerte (Peters y Pasvol, 2008).

1.5. Distribución

La malaria se distribuye por zonas tropicales y subtropicales, en las cuales se dan las condiciones idóneas para el desarrollo del mosquito.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la enfermedad está extendida por más de 91 países, repartidos por África (sobre todo la zona subsahariana), sur de Asia (desde oriente medio hasta China), sur y centro de América y Oceanía. El número de países con malaria se ha reducido, respecto a los 108 países en el año 2000.

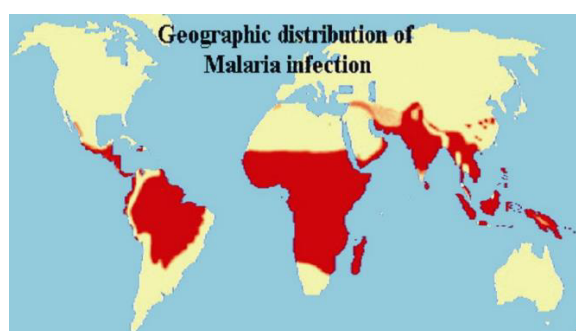


Fig. 2: Mapa de distribución de la malaria

1.6. Epidemiología y prevalencia

La malaria es una enfermedad endémica en la mayoría de los países tropicales, y el plasmodio que más casos de malaria produce es sin duda *P. falciparum*. El paludismo sigue siendo actualmente la enfermedad más importante en términos de pérdida de vidas humanas y carga económica.

Donde se dan mayor número de casos es en zonas no urbanas, ya que el desarrollo del mosquito y la facilidad para transmitir la malaria es más fácil, por falta de recursos adecuados. Hay una clara relación entre la pobreza y las muertes que se dan por malaria.

Según la OMS en 2015 se registraron 212 millones de casos de paludismo, de los cuales se produjo la muerte en 429.000 personas. El 92 % de las muertes producidas se dieron en África, donde la prevalencia y mortalidad es mucho mayor que en los demás continentes (fig. 3).

Región	Casos estimados ('000s)				Muertes estimadas			
	Estimado	Límite inferior	Límite superior	% <i>falciparum</i>	Estimado	Límite inferior	Límite superior	% menor de 5 años edad
Africana	174 000	110 000	242 000	98%	596 000	429 000	772 000	91%
Región de las Américas	1 100	900	1 300	35%	1 100	700	1 800	29%
Este del Mediterráneo	10 400	6 400	16 600	83%	15 300	7 200	23 500	70%
Europea	0.2	0.2	0.2	–	0	0	0	–
Sureste Asiático	32 000	25 900	41 900	53%	43 000	31 100	60 300	32%
Pacífico Occidental	1 700	1 300	2 100	79%	4 000	2 400	6 100	41%
Mundo	219 000	154 000	289 000	90%	660 000	490 000	836 000	86%

Fig. 3. Tabla de casos y muertes estimadas de malaria en los distintos continentes. (Fuente: informe OMS)

Aunque el número de casos sigue siendo bastante alto, entre 2010 y 2015 la incidencia se ha reducido en un 21 % y la tasa de mortalidad también ha disminuido en un 29 %. La población más afectada por la malaria es la infantil, en concreto los menores de 5 años. El 70 % de las muertes producidas se da en este tipo de población. Un dato demoledor de la OMS demuestra la repercusión de esta enfermedad en la población pediátrica: cada 2 minutos muere un niño por paludismo (OMS, 2012).

1.7. Limitaciones del tratamiento con los fármacos de síntesis

Los derivados sintéticos de la quina, entre ellos la cloroquina, fueron los primeros fármacos de síntesis utilizados para el tratamiento de la malaria. Actualmente, según un estudio realizado por la sociedad Europea de Microbiología Clínica y enfermedades infecciosas sobre parasitología, el tratamiento de elección para el paludismo no complicado por *P. falciparum*, es la terapia oral con atovacuona/proguanilo o la TCA (terapia combinada con artemisinina), que consiste en la combinación de un derivado de la artemisinina y otro antimalárico, para evitar así la aparición de resistencias. Las TCA más usadas son:

- *Artemeter+mefloquina*
- *Artemeter+lumefantrina*
- *Artesunato+mefloquina*
- *Artesunato+doxiciclina*
- *Artesunato+ sulfadoxina-pirimetamina*

Aunque con los fármacos antimaláricos de síntesis se han obtenido buenos resultados en el tratamiento, tienen dos puntos débiles fundamentalmente:

-Reacciones adversas a corto y largo plazo (vademécum web)

	RAM
Cloroquina	Náuseas, diarrea, prurito, visión borrosa. En raras ocasiones psicosis y problemas sanguíneos
Atovacuona/proguanilo	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, úlceras bucales y gastritis
Artemeter/ lumefantrina	Cefalea, vértigo, trastornos del sueño, parestesia, palpitaciones, tos, dolor abdominal, anorexia, diarrea, vómitos, náuseas, prurito, exantema, artralgia, mialgia, astenia, fatiga, prolongación del intervalo QTc
Artesunato	Fiebre, neurotoxicidad y cardiotoxicidad en periodos de tratamiento largos

-Aparición de resistencias a los fármacos antipalúdicos sintéticos por parte del parásito, provocando la eliminación retardada e incompleta del plasmodio en sangre. Estas resistencias por parte del plasmodio a los fármacos sintéticos han ido acompañadas paralelamente con la resistencia a los insecticidas por parte del mosquito vector de la malaria.

La TCA, hasta hace unos años parecía ser la mejor forma de tratamiento, puesto que su actividad era muy buena y no presentaba resistencias. Pero en los últimos tiempos, esto ha cambiado, y han empezado a aparecer resistencias por parte del plasmodio también a esta terapia. Así, según la OMS ha comenzado a observarse resistencia a la artemisinina en *P. falciparum*, y ya son cinco los países de la subregión del Gran Mekong donde se ha detectado: Camboya, Myanmar, República Democrática Popular Lao, Tailandia y Vietnam (OMS, 2012) (fig. 4).

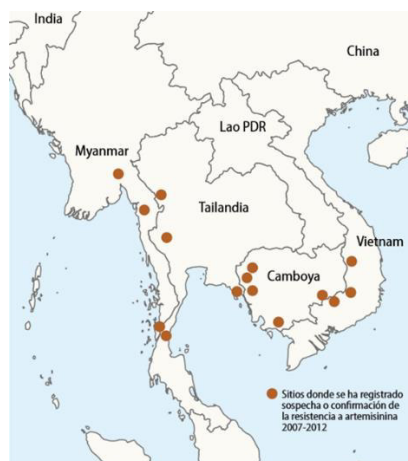


Fig. 4. Mapa de resistencias a la artemisinina. (OMS,2012)

Estos problemas nombrados anteriormente, sobre todo la aparición de estas resistencias, han hecho que se empiecen a investigar y llevar a cabo planes alternativos. El plan más prometedor es la fabricación de una vacuna contra el parásito, pero aún está en desarrollo, ya que la gran complicación para el funcionamiento de las vacunas es el complejo ciclo vital del parásito y la facilidad del parásito para evadir el sistema inmune. La vacuna más avanzada hasta ahora es la RTS, S. (OMS, 2015).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que las culturas de las zonas tropicales emplean recursos naturales medicinales para el tratamiento del paludismo, incluyendo formulaciones fitoterápicas en sus sistemas tradicionales de salud. Concretamente, en el África Subsahariana, la ONG "Phytosalus" con sede en Burkina Faso elabora y utiliza preparados fitoterápicos en sus consultorios de medicina tradicional y farmacias sociales.

2. Justificación y objetivos

Debido a las evidencias de uso de las plantas como fuente de tratamiento para la malaria, actualmente los principales tratamientos de elección usados para esta enfermedad tienen su origen en principios activos vegetales provenientes de las hojas de *Artemisia annua* y la corteza de *Cinchona officinalis*.

Por el uso de preparados medicinales de las distintas etnias contra el paludismo, la OMS con su iniciativa global para los sistemas tradicionales de salud, el programa de investigación de enfermedades tropicales y la universidad de Oxford, crearon en 1999 la iniciativa para el estudio de métodos tradicionales contra la malaria, RITAM.

El fomento de RITAM puede ser de gran importancia puesto que, si la artemisia y la quina han sido origen de fármacos de síntesis efectivos, otras plantas usadas en los sistemas tradicionales de salud pueden ofrecernos principios activos y mecanismos de acción para combatir al resistente plasmodio.

En concordancia con estas iniciativas, este trabajo de investigación tiene como objetivos:

- Conocer las evidencias científicas que existen de plantas utilizadas en el tratamiento de la malaria.
- Seleccionar las especies que podrían utilizarse como herramientas terapéuticas para el tratamiento e identificar las que necesitan una validación más completa.
- Investigar y valorar la composición de dos fitopreparados antimaláricos que elabora y utiliza Phytosalus: PRADIL y MALARIA.

3. Metodología

Para la realización de esta revisión bibliográfica hemos utilizado bases de datos como PubMed, Scielo, Scopus y Lilacs y otras páginas web disponibles sobre salud como la página web de la OMS. Además, se han consultado monografías, textos de farmacognosia y parasitología, y publicaciones y documentos técnicos de la ONG Phytosalus. Esta búsqueda comenzó a principios de febrero y finalizó a finales de abril del mismo año.

Para la búsqueda general se han utilizado las palabras clave: "malaria", "medicinal plants", "traditional medicine", "aqueous extract" or "alcoholic extract" y polyherbal. Para la búsqueda específica se utilizó el nombre de las especies medicinales en cuestión. La cantidad de artículos revisados fueron 140. Los criterios de inclusión fueron artículos publicados a partir del 2000, y ensayos disponibles correspondientes a la forma de preparación tradicional. Los artículos finalmente incluidos fueron 71.

4.Resultados y discusión

Se exponen a continuación las plantas recopiladas que presentan mayor evidencia científica e información respecto a composición, mecanismo de acción y ensayos farmacológicos. En los anexos 1,2 y 3 se muestran una relación de plantas utilizadas en la medicina tradicional, pero con estudios menos completos.

4.1. Plantas antimaláricas usadas en Asia

Artemisia annua L. (Asteraceae)

-Descripción botánica

Planta herbácea, de unos 70-160 cm de altura, con hojas alternas e inflorescencias paniculares color amarillo. La droga son las hojas secas. También es llamada ajeno chino.



Fig.5: *Artemisia Annua*. Fuente: *Encyclopedia of Life*.

Es una de las plantas más usadas en la medicina tradicional china para tratar la malaria. Desde tiempos remotos se ha usado en este país para tratar las fiebres intermitentes. Posteriormente se comprobó que además de su efecto antipirético, también disminuía la parasitemia, y en 1970 se consiguió aislar el principio activo: la artemisinina, por lo cual en 2015 se concede el premio nobel a la farmacóloga china Tu Youyou. Actualmente la artemisinina, es sintetizada, y constituye sola y en combinación con otros fármacos, el principal tratamiento para la malaria (Favero et al., 2014).

-Distribución geográfica

Es natural de Asia, probablemente de China. Crece a una altitud de 1000 a 1500 metros. Está aclimatada en Europa y en América, y en otras regiones templadas y tropicales. (Gilbert et al., 2005).

-Composición química

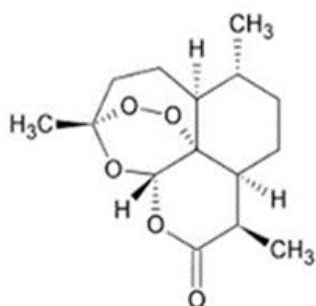


Fig.6. Artemisinina .Fuente: Favero et al., 2014

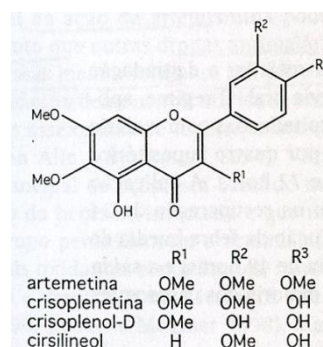


Fig 7:Flavonoides *Artemisia annua*.Fuente: Favero et al., 2014

Lactonas sesquiterpénicas, flavonoides y compuestos fenólicos entre otros. El principal responsable de su actividad antimalárica es una lactona sesquiterpénica: la artemisinina (*fig. 6*).

-Modo de preparación

Su modo de consumo y preparación tradicional es en forma de infusión. Se cogen 5 gramos de hojas de *A. annua* (uso recomendado), se procede a su desecación al sol, después se pulverizan y se hierben en un 1 litro de agua. La cantidad recomendada al día es de 250 ml cuatro veces al día (Willcox et al., 2011).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

El mecanismo de acción principal reside en la artemisinina. Esta actúa en la fase asexual del parásito, en los esquizontes hemáticos. En la membrana del parásito en estadio eritrocítico, se produce la descomposición del puente endoperóxido de la artemisinina mediado por el radical libre hemo del eritrocito, produciéndose así radicales libres oxidantes y alquilantes que destruyen el plasmodio (Rasoanaivo et al., 2011).

Por otra parte, existe un efecto sinérgico producido en términos tanto de farmacodinamia, farmacocinética y potenciación del mecanismo de acción (Rasoanaivo et al., 2011):

- Los flavonoides presentes, entre ellos la casticina, se comprobó por estudios in vitro que aumentaba 3-5 veces la actividad de la artemisinina. Podría ser paradójico debido a la capacidad antioxidante de estos compuestos fenólicos, pero se ha comprobado que no se introducen en la vacuola del parásito debido a su naturaleza ácida; con lo cual ejercerían un efecto beneficioso al disminuir el estrés oxidativo causado por la enfermedad.
- También se cree que el conjunto de metabolitos presentes influye en la velocidad de absorción de la artemisinina, pasando está a ser de 30 minutos frente a las dos horas que tarda en absorberse la artemisinina como metabolito aislado.
- Además, la artemisinina al ser una lactona sesquiterpénica es muy poco soluble en agua, y a pesar de ello se han encontrado cantidades mayores de las esperadas en la infusión. Esto es debido también al efecto sinérgico de los demás constituyentes que ejercen un efecto solubilizante.

Todo esto ratifica el consumo del té de *A. annua* en la medicina tradicional china, puesto que la cantidad encontrada de artemisinina en la infusión era mucho menor de la concentración necesaria para que este tuviera efecto antimalárico (6-18 veces menor) (Rasoanaivo et al., 2011).

Tres son los ensayos clínicos encontrados sobre la actividad antimalárica de la planta. Mueller et al. (2004) y Blanke et al. (2008) realizaron ensayos randomizados con la infusión. El primero se realizó comparando con el tratamiento de la quinina; al séptimo día de medicación el porcentaje de cura para la infusión fue de un 74 % comparado con un 91 % de la quinina. Posteriormente la tasa de recrudescencia fue mayor para el grupo de la *A. annua*. El segundo era a doble ciego y comparándola con el tratamiento de sulfadoxina-pirimetamina para malaria no complicada. Hasta el día 14 la tasa de cura era similar con ambos tratamientos. A partir del día 28 el tratamiento de síntesis fue más efectivo.

Basándose en resultados preclínicos realizados por Suberu et al. (2013) y Efawal et al. (2015) en los que se muestra que tanto el polvo de la hoja seca como la infusión presentan un efecto sinérgico y una disminución de las resistencias, un equipo médico del Worcester Polytechnic Institute (WPI) de EEUU ha realizado un ensayo clínico reciente. 18 pacientes con malaria en un hospital del Congo se trataron con artemisina y artesunato durante 6 meses sin resultados positivos. Los investigadores, para evitar las posibles resistencias presentadas por el parásito, utilizaron el polvo de la hoja seca de *A. annua*. A los pacientes adultos se le administró 500 mg de polvo de hoja vía oral, dos veces al día durante 5 días. Se produjo la recuperación con éxito de todos los pacientes sin recidivas. Según esta investigadora, este es el primer caso de control de una cepa resistente en humanos con polvo de hoja de *A. annua*, lo que apoyaría su incorporación al régimen de tratamiento antimalárico allá donde emerjan cepas resistentes (Bati Daddy et al., 2017).

-Toxicidad

Respecto a los estudios in vivo realizados en ratones swiss y ratas wistar, se inyectaron peritonealmente dosis de 100, 300 y 500 mg/kg de extractos de las hojas de *Artemisia annua*, y no presentaron ninguna toxicidad (Favero et al., 2014).

En un sondeo realizado a 45 pacientes en Kenia por el *Anamed International*, respecto al uso de la infusión de artemisinina en la población, no reporto efectos adversos graves en adultos, el efecto secundario más común fue el vómito. Respecto a niños y mujeres embarazadas también hay pocos episodios de efectos adversos, aunque se deberían realizar con más profundidad especialmente en estos grupos más vulnerables (Willcox et al., 2011).

***Eurycoma longifolia* JACK (Simaroubaceae)**

-Descripción botánica

Árbol de 1 metro de altura aproximadamente, con hojas ovaladas de márgenes lisos, flores unisexuadas color rojizo y drupas ovoides color marrón cuando alcanzan la maduración. La droga es la raíz (Rehman et al., 2016).



Fig.8: *Eurycoma longifolia*. Fuente: *Encyclopedia of Life*

-Descripción geográfica

Es originaria de los países indígenas de Asia sudoriental como Malasia, Indonesia, Vietnam y Tailandia, y algunas de las especies de plantas también se encuentran en ciertas partes de las regiones de Camboya, Myanmar, Laos y en Tailandia. No se ha extendido por otros continentes.

-Composición química

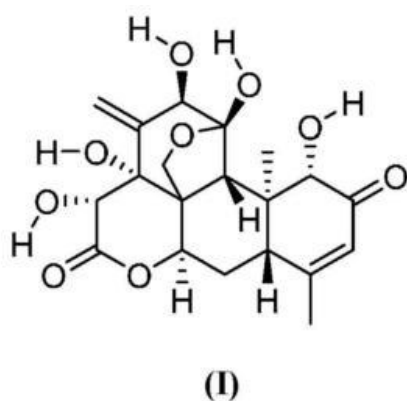


Fig. 9: Eurycomanona. Fuente: Rehman et al., 2016

Quasinóides, alcaloides de la carbolina, alcaloides cantin-6-ona, triterpenos, derivados del escualeno y eurycolactona, eurycomalactona, laurycolactona, bifenil neolignano y esteroides bioactivos (Rehman et al., 2016)

Los principios activos encontrados son los quasinóides eurycomanona, eurycomanol y eurycomalactona, los alcaloides cantin-6-ona y los alcaloides derivados de la carbolina. Según estudios realizados por Low et al. (2011), los de mayor actividad antimalárica son los quasinoides tipo eurycomanona (fig. 9).

-Modo de preparación

Tradicionalmente se consume la decocción acuosa de la raíz cruda de *E. longifolia*. Debido a los muchos beneficios tradicionales y científicos, ha habido una demanda de preparados de *E. longifolia* con más de 200 productos registrados en la Oficina Nacional de Control Farmacéutico de Malasia. Actualmente la raíz se vende en forma de polvo en Malasia, para ser preparada en forma de decocción, y también en forma de cápsulas. La cantidad diaria recomendada es de 200-400 mg (Rehman et al., 2016).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Se han realizado diversos estudios in vitro que demuestran la actividad antimalárica de los quasinoides de esta especie, aislados según su polaridad en columna cromatográfica de sílice con la asociación de distintos disolventes (entre ellos agua) del extracto hidroalcohólico la raíz. Esta actividad era dependiente de la dosis, es decir, a mayor dosis mayor actividad antimalárica. Se ha visto que la actividad antimalárica de los extractos es mayor que la de los quasinoides aislados, con lo cual hay un efecto sinérgico entre los distintos principios activos (Rehman et al., 2016).

Un extracto metanólico de la planta reveló el posible mecanismo de acción responsable de esta actividad antipalúdica. Se vio que el extracto disminuyó el contenido de glutatión (GSH) tanto de eritrocitos infectados como sanos en una determinada dosis y período de incubación. Ambos efectos del extracto pueden ser responsables de la inhibición del crecimiento de *P. falciparum* (Rehman et al., 2016).

-Toxicidad

Se investigó en ratones durante 90 días los efectos del extracto acuoso de *E. longifolia* administrando dosis de 250 a 2000 mg/kg. Los resultados fueron favorables, no mostrando ni cambios en los parámetros hematológicos, ni en las funciones hepática y renal. Respecto a estos resultados se extrapoló la dosis adecuada para no resultar tóxica y ser eficaz en humanos, siendo esta de 200-400 mg al día (Rehman et al., 2016).

Stephania rotunda Lour. (Menispermaceae)

-Descripción botánica

Liana de unos 5-15 metros de altura. Sus hojas son pecioladas y sin pelo, y posee inflorescencias en forma de umbela color amarillo. Es característico de ella su gran tubérculo rojizo y redondo. La droga es el tubérculo (Semwal et al., 2010).



Fig.10. *Stephania rotunda* . Fuente: Asianflora

-Distribución geográfica

Se distribuye por países del sureste de Asia como Camboya, Vietnam, Laos e India.

-Composición química

Alcaloides pertenecientes a las familias de los fenantrenos, quinoleínas, benziltetrahydro-isoquinoleínas, protoberberinas, tetrahydro-protoberberinas, aporfínas y oxoapomorfínas. El principio activo es el alcaloide perteneciente al grupo de las benziltetrahydro-isoquinoleínas, y es la cefarantina. (Fig. 11) (Desgrouas et al., 2014).

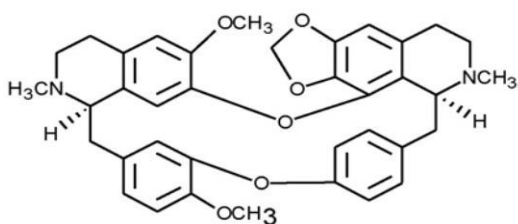


Fig.11: Cefarantina. Fuente: Semwal et al., 2010

-Modo de preparación

Decocción del tubérculo. Esta decocción se bebe de 3 a 5 veces al día. En estos países, para aumentar el efecto antipalúdico tradicional mezclan esta decocción con plantas como *Phyllanthus urinaria*, *Vernonia cinerea* y *Tinospora crispa* (Desgrouas et al., 2014).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Se hicieron estudios in-vivo en ratones con el extracto acuoso de *S. rotunda* a una dosis de 150 mg/kg contra *P. falciparum*. Los resultados fueron satisfactorios, se produjo disminución de la parasitemia de un 74-89 % vía peritoneal y de un 62,5-46,5 % vía oral (vía que se utiliza en la forma de uso tradicional) (Semwal et al., 2010). Esta acción antiplasmodial se producía en la fase de anillo de *P. falciparum* según un ensayo in-vitro realizado (Desgrouas et al., 2014).

La cefarantina ejerce la acción antimalárica por dos mecanismos, distintos de todas las formas de actuación de los antimaláricos conocidos hasta el momento. Se basan en la alteración del potencial de membrana del parásito, produciendo la muerte de este, y también en la modulación de la glicoproteína-p que ejerce el alcaloide (Desgrouas et al., 2014). La glicoproteína-p es una proteína presente en la membrana celular y cuya función es expulsar sustancias. Está presente entre otros en páncreas e hígado en el ser humano, pero también en bacterias, virus y protozoos, como *P. falciparum* (Osorio et al., 2005). La cefarantina podría actuar sobre las glicoproteínas tanto del parásito como del humano:

- Muchos virus, bacterias y parásitos, utilizan glicoproteínas para entrar a la célula. En el caso del parásito *P.falciparum* utiliza como receptor para la invasión del eritrocito una glicoproteína llamada glicoforina. Por tanto, esta modulación de glicoproteínas podría estar relacionada con la entrada del parásito a los eritrocitos y también con la invasión de las células del hígado.
- Además, las glicoproteína-p presente en el parásito, tiene relación con la resistencia a fármacos o sustancias activas contra este. En el caso de la resistencia de *P.falciparum* a la mefloquina, halofantina y la quinina se produce por una sobreexpresión de la glicoproteína-p que hace que aumente la salida del fármaco del interior del plasmodio (Osorio et al., 2005). Este control de la glicoproteína puede ayudar también a que el principio activo cefarantina permanezca en el interior del parásito y no sea expulsado por la glicoproteína.

En un estudio también se barajó la hipótesis de que la cefarantina podría deber su efecto antimalárico a su interferencia con varias funciones importantes para la supervivencia y virulencia del plasmodio como la mitocondria, el apicoplasto, la variación antigénica de la citoadherencia para unirse al eritrocito y las hendidas de Maurer.

Por otro lado, es importante señalar, que la cefarantina a pH neutro, ejerce un importante efecto antioxidante, ya que elimina radicales libres hidroxilos e inhibe la peroxidación lipídica mitocondrial (Desgrouas et al., 2014). Esto podría ser en el estrés oxidativo producido en la malaria.

-Toxicidad

Existen muy pocos estudios acerca de la toxicidad de *S. rotunda*. Los datos existentes solo provienen de estudios in-vitro de líneas celulares, y respecto al compuesto mayoritario cefarantina, no se han realizado estudios acerca de su toxicidad. (Desgrouas et al., 2014).

***Spilanthes acmella* L. (Asteraceae)**

-Descripción botánica

Hierba silvestre de unos 20 centímetros de altura. Sus hojas son ovalas, opuestas y pecioladas. Presenta unas flores de color amarillo con forma de cono (Chakraborty et al., 2010). La droga es toda la planta aérea de la planta.



Fig 12: *Spilanthes Acmella*. Fuente: *Encyclopedia of Life*.

-Distribución geográfica

Se distribuye por países subtropicales y tropicales, especialmente en India y Sudamérica.

-Composición química

N-alquilamidas, triterpenoides, fitosterona y flavonoides. Su principio activo es el espilantol (*fig. 13*), una isobutilamida (Dubey et al., 2013).

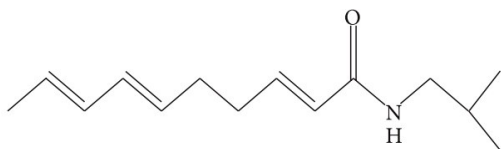


Fig.13: Espilantol. Fuente: (Dubey et al., 2013)

-Modo de preparación

Se prepara en forma de infusión, hirviendo en agua toda la parte aérea de la planta. El sabor de la infusión es amargo, debido al espilantol. En algunas zonas también se

puede preparar con etanol, con una maceración. Acerca del número de tomas al día no se han encontrado datos del uso tradicional.

Es importante también destacar, que el extracto de la planta forma parte de un preparado usado en la medicina ayurvédica llamado "Malarial-5" (Spelman et al., 2011).

-Actividad antimalárica y mecanismo de acción

Se realizaron estudios in-vivo en ratones con extracto acuoso y extracto etanólico de *Spilanthes acmella* a la dosis de 50 mg/kg. Después de 5 días la parasitemia se redujo en un 53 % para el acuoso y en un 36 % para el etanólico, con lo que se comprobó la actividad antimalárica de la planta. En ambos extractos se encuentra presente el espilantol, con lo cual al ser mayor la actividad del extracto acuoso, nos indica que hay otros componentes solubles en agua, que, aunque con menor actividad, también ejercen efecto antimalárico (Spelman et al., 2011).

Además del efecto antimálarico, otras propiedades también ayudan a la mejora y a la recuperación del paciente con malaria. Entre la más importante se encuentra el efecto antipirético que posee la planta. Este efecto antipirético podría atribuirse a la presencia de flavonoides, ya que en otras plantas se ha visto que los flavonoides son potentes inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibiendo así la síntesis de prostanoïdes que participan entre otros en los procesos inflamatorios y de producción de fiebre (Pérez Trueba y Martínez Sánchez, 2001).

-Toxicidad

Las pruebas de toxicidad se realizaron en el pez cebra debido a su sensibilidad y considerarse un modelo biológico cercano al ser humano. La prueba se realizó a una concentración del 20 % v/v del extracto crudo de *S. acmella*, Estas pruebas se realizaron para ver la cantidad máxima de testosterona que podían tolerar los animales en su pienso para acelerar su crecimiento en ganadería. *S. acmella* contiene gran cantidad de politestosterona y por ello se usó. Se vio que a concentración de 0,01 y 0,1 % v/v del extracto crudo de la especie no se producía muerte ni malformaciones en los animales (Dubey et al., 2013).

Este mismo autor comprobó que el extracto etanólico de las flores es tóxico para el mosquito del género *Anopheles*, por lo que podría ser de utilidad como insecticida.

4.2. Plantas antimaláricas usadas en América

Quassia amara L. (simaroubaceae)

-Descripción botánica

Arbusto de unos 9 metros de alto y 10 mc de grosor. Posee una corteza grisácea, hojas grandes sésiles con 5 folíolos, panículas largas como las hojas, con pocas flores de color rojo-rosado y frutos en forma de drupa de color rojizo. La droga son las hojas. (Alonso, 2007).



Fig. 14: *Quassia amara*. Fuente: *Encyclopedia of Life*

-Distribución geográfica

Se distribuye por toda América tropical, desde México hasta Brasil e India como cultivo ornamental. Habita bosques húmedos y secos de regiones tropicales y subtropicales, pero no tolera las condiciones de demasiada agua (Alonso, 2007). Donde especialmente se usa por sus propiedades antimaláricas es en la Guayana francesa y Surinam, y también las amazonas.

-Composición química

La gran mayoría son quasinoídes, entre los que se encuentran la quasina, neoquasina, paraína y simalikalactona D. El quasinoide simalikalactona D (fig. 15) solo se encuentra en las hojas, mientras que los demás también se encuentran en las partes leñosas de la planta, y es el principio activo (López Saez y Pérez Soto, 2008).

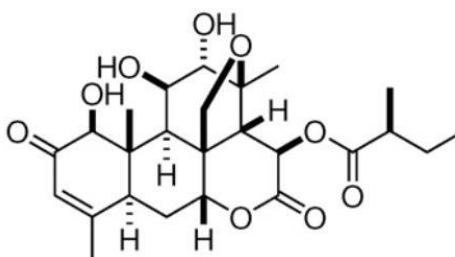


Fig. 15: Simalikalactona. Fuente: Houël et al., 2009

-Modo de preparación

Se prepara en forma de infusión, añadiendo medio litro de agua hirviendo a 6 hojas, infundiendo durante 15 minutos. Se ha comprobado que es más activa la infusión de hojas jóvenes, por contener más quasinoídes, por lo que estas hojas son las utilizadas (Bertani et al., 2007).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Se realizaron estudios in-vitro e in-vivo en ratones infectados con *P. yoelii* y *P. falciparum*, tanto del extracto acuoso como del compuesto aislado simalikalactona D. Ambos actuaron contra el plasmodio disminuyendo la parasitemia. Se comprobó que la simalikalactona D era el principio activo puesto que el ensayo realizado con la infusión de las partes leñosas de la planta, donde no está presente el quasinoide, era casi inactivo contra *P. falciparum*, y en la infusión de las hojas donde sí estaba presente la simalikalactona D, sí se observó actividad antimalárica (Bertani et al., 2007).

El mecanismo de acción de la simalikalactona D se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas, tanto del parásito como en cierta medida del humano, aunque parece tener mayor selectividad de inhibición sobre los ribosomas del plasmodio (López Saez y Pérez Soto, 2008).

-Toxicidad

Según el mecanismo de acción de la simalikalactona D descrito por López Saez y Pérez Soto, podría producir este principio activo cierta toxicidad, puesto que la inhibición de la síntesis proteica también podría darse en el humano. No se han encontrado estudios para corroborar este hecho, pero Houël et al. (2009), realizaron un ensayo in vivo para comprobar la toxicidad de un quinasoide semejante, la bruceantina. Se vio que este metabolito producía efectos secundarios como hipotensión, vómitos y trombocitopenia.

***Cinchona officinalis* L. (Rubicaceae)**

-Descripción botánica

También llamada "Quina". Es un árbol de entre 10 y 30 metros de altura, con corteza rugosa, hojas grandes y pecioladas, flores hermafroditas blancas y rosadas formando racimos irregulares y fruto capsular cilíndrico con alrededor de 25 semillas en su interior. La droga es la corteza de las ramas (Alonso, 2007).



Fig. 16: *Cinchona officinalis*. Fuente: *Encyclopedia of life*

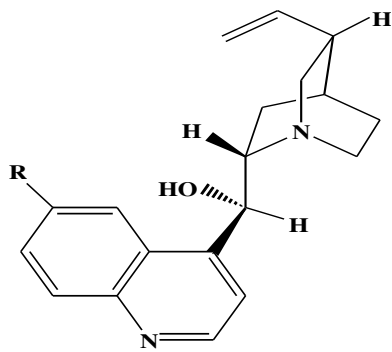
Su principal aplicación es el tratamiento del paludismo contra *P. falciparum* y sus fiebres (Alonso, 2007).

-Distribución geográfica

Las quinas son originarias de la zona andino-ecuatorial de Sudamérica, en especial de los territorios de Ecuador, Colombia, Perú y Bolivia, y se extendió desde el siglo XVII al resto de continentes. Se cultiva principalmente en Indonesia, India, Tazania, Guatemala y Bolivia (Alonso, 2007).

-Composición química

Alcaloides, entre los que se encuentran la quinina, quinidina, cinconina, quinisina, quinoidina, cinconidina, aracina y quinamina. También contiene quinovina, el principio que le da el sabor amargo a la corteza, ácidos grasos, resinas, gomas y lignanos.



(-)-quinina	R OCH ₃
(-)-cinconidina	R H

Fig. 17: Quinina y Cinconidina

La quinina y la cinconina (fig. 17) fueron los primeros principios activos aislados en 1820 por Pelletier y Caventou. El principio activo es la quinina.

-Modo de preparación

Los modos de preparación tradicional son variados. La forma más común es en forma de decocción con 1 g de la corteza pulverizada. También se ha realizado su preparación, aunque no tan comúnmente en forma de tinturas, en vino o en forma de jarabe (Ávila y Lima, 2008).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

La quinina presenta acción esquizotónica, con escasa actividad sobre los esporozoítos o sobre las formas pre-eritrocíticas del parásito. Es gametocida solo para las especies *P. malariae* y *P. vivax*.

Su mecanismo de acción no está muy claro, aunque se cree que la quinina actuaría intercalando su parte quinólica dentro de las hebras del ADN del plasmodio. Es decir, actúa insertando moléculas policíclicas rígidas entre los pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, haciendo que se dificulte la replicación y transcripción del material genético del parásito y produciéndose su muerte (Alonso, 2007).

Se realizó un ensayo in vivo en ratones contra *P. yoelii* de la decocción de la corteza de *C. officinalis* (50 g. en un litro de agua). Se produjo un 67 % de disminución de la parasitemia en los ratones a una concentración de 500 mg/kg/día (Bertani et al., 2007)

-Toxicidad

La decocción de la corteza de quina presenta una importante evidencia de uso tradicional. Aunque su principio activo principal, la quinina, presenta toxicidad, hasta el momento no se ha registrado información sobre la posible toxicidad con el uso tradicional de la decocción, posiblemente debido a que pueda encontrarse en ella en cantidades pequeñas o de forma no detectable pero suficiente para ejercer efecto antimalárico (Bertani et al., 2007)

La quinina en altas dosis es depresora del SNC y produce efectos adversos como epigastralgia, náuseas y vómitos. Además, en usos prolongados o en dosis superiores a 10 mg/ml puede originar un síndrome llamado "cinconismo" caracterizado por presentarse síntomas como fotofobia, pérdida del reflejo de la acomodación, retinopatía, vértigos, acúfenos, jaqueca, erupción cutánea, trastorno gastrointestinales y cardiovasculares. Además, es abortiva, por lo que no debe usarse en mujeres embarazadas (Alonso, 2007).

Por todo ello se desarrollaron compuestos sintéticos análogos a la quinina, como la cloroquina, que conservan el anillo quinoleínico que le da la actividad, pero presentan menor toxicidad.

***Solanum nudum* DUNAL (Solanaceae)**



Fig. 18: *Solanum nudum*
Fuente: Libro *Plantas antimaláricas de Tumaco*

-Descripción botánica

También conocida como “zapata”. Árbol de unos 3 metros de altura, con hojas alternas y elípticas, flores subumbeladas color crema y frutos verdes. La droga son las hojas.

-Distribución geográfica

Se distribuye por América tropical, sobre todo, pero también por América subtropical y África. *S. nudum* en concreto se distribuye desde Costa Rica a Guatemala, y desde Argentina a Bolivia. Donde su uso es más extendido como antimalárico es en Tumaco, situado en la costa pacífica colombiana. (Blair y Madrigal, 2005).

-Composición química

Esteroides, denominados SN-1, SN-2, SN-3, SN-4 Y SN-5 (fig. 19), y una sapogenina, la diosgenina. Todos estos metabolitos son los principios activos de las plantas (Arango et al., 2008).

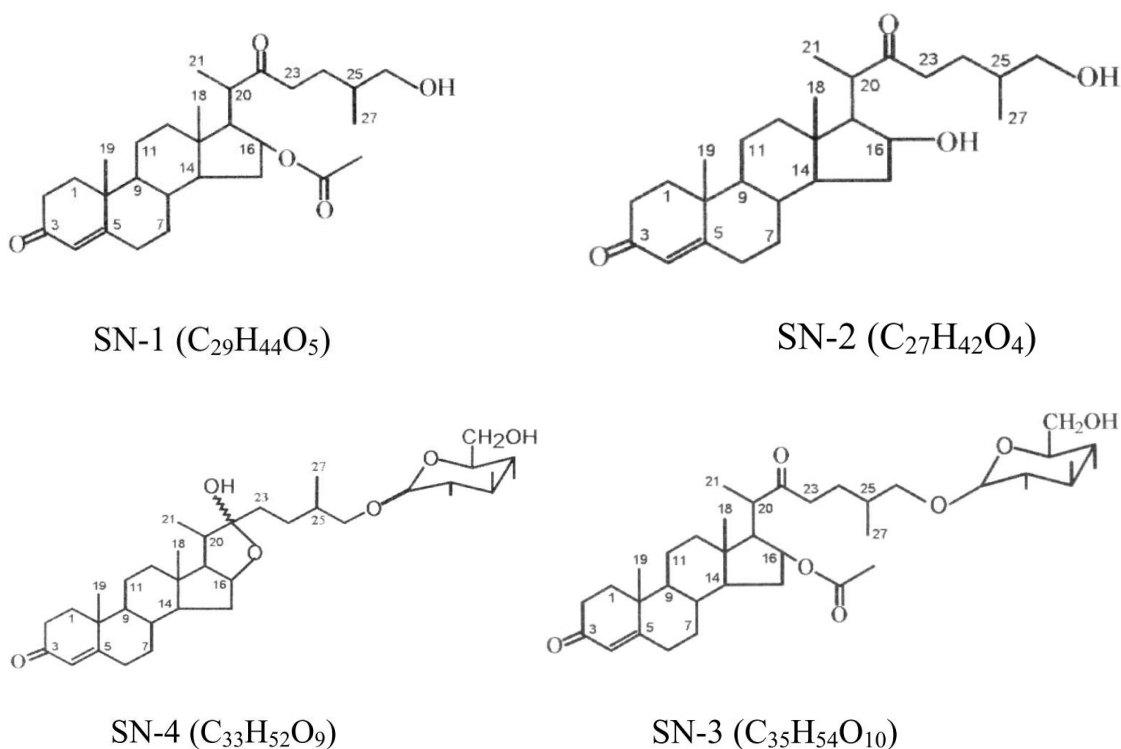


Fig. 19. Metabolitos *Solanum nudum*. Fuente: (Arango et al., 2008)

-Modo de preparación

Se pone a hervir un litro de agua y se añaden las hojas, manteniendo la ebullición hasta que queda $\frac{3}{4}$ de agua aproximadamente. La cantidad de hojas es distinta para adultos que para niños: 9 hojas para adultos y 6 hojas y media aproximadamente para niños. Este cocimiento se deja reposar toda la noche, y se añade medio limón. Se debe de tomar en ayunas durante 9 mañanas (Blair y Madrigal, 2005).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Se han realizado estudios in-vitro e in-vivo en ratones que demuestran la actividad de los extractos metanólicos y acuosos de las hojas de *S. nudum* contra el parásito.

Distintos grupos investigadores confirman su actividad antimalárica aislando sus principios activos:

- En ratones infectados con *P. berghei* en un estudio in-vivo, se vio que los componentes aislados por la percolación con éter de petróleo, diosgenina (20 mg/kg) y el esteroide SN-2 (200 mg/kg) disminuían la parasitemia en un 37 y en un 84 % respectivamente (Arango et al., 2008).
- En otro estudio in-vitro usando líneas celulares de Hígado HepG2-A16 se comprobó que los esteroides disminuían el número de trofozoitos de *P. vivax* en el hígado en cantidades micromolares. El que producía mayor inhibición era el SN-2 (Londoño et al., 2006).
- Otros estudios in-vitro nuevamente mostraron que además de inhibir el crecimiento de los trofozoitos en hígado, los esteroides también inhibían el crecimiento de las formas asexuales de *P. falciparum* en sangre (García-Huertas et al., 2013).

Respecto al mecanismo de acción, no se conoce con seguridad, pero se cree que los esteroides pueden modificar la concentración total de glutatión de los glóbulos rojos parasitados con *P. falciparum*, así como las rutas de transporte que se producen en estas células, produciéndose así la muerte del parásito al no poder sobrevivir en los hematíes. Es importante decir, que esto solo afecta a eritrocitos parasitados, no a los eritrocitos sanos. Así, no se produce hemólisis en eritrocitos sanos, y se confirma la selectividad por *P. falciparum* (López et al., 2009).

-Toxicidad

Para comprobar la actividad mutagénica del extracto acuoso, se realizó el test de Ames, que evalúa el potencial mutagénico de un compuesto en las cepas de *Salmonella typhimurium*. Los resultados fueron negativos.

Por otro lado, la evaluación in vivo de la actividad clastogénica de la diosgenona y el extracto acuoso de las hojas y tallos, utilizando la prueba de micronúcleos en ratones, mostró resultados negativos (García-Huertas et al., 2013).

4.3. Plantas antimaláricas usadas en África

Cryptolepis sanguinolenta (LINDL) SHLTR (Apocynaceae)

-Descripción botánica

Planta trepadora, con hojas elípticas pecioladas de unos 8 metros de alto. Los tallos contienen una resina amarillenta, que al secarse se vuelve rojiza. Sus flores son color blanco-amarillento. La droga es la raíz.



Fig.22: *Cryptolepis sanguinolenta*
Fuente: West African Plants

-Distribución geográfica

Es nativa de África y solo está distribuida por ella. Se encuentra principalmente en la costa oeste africana (Bugyei et al., 2010).

-Composición química

Alcaloides, que son los principios activos. El alcaloide mayoritario es la criptolepina (Fig. 23), que es un alcaloide del tipo quindolina (Ansah et al., 2005).

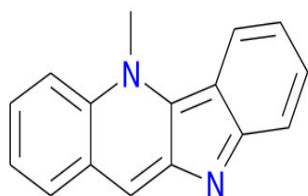


Fig. 23: Alcaloide Criptolepina.
Fuente: Onguenéné et al., 2013

-Modo de preparación

El modo tradicional de preparación, es una infusión con la raíz previamente pulverizada. Esta planta es muy usada en Ghana, y está comercializada allí. Su nombre comercial es PHYTO-LARA, y se vende en forma de bolsa de té en cuyo interior se encuentran 2,5 gramos de la raíz pulverizada, con saborizante y sin conservante. El tratamiento recomendado para la malaria es una bolsa de té 3 veces al día durante 5 días (Tempesta, 2010).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Se han realizado estudios in-vivo en pacientes con malaria no complicada, tanto de la preparación tradicional y de PHYTO-LARIA:

- Del extracto acuoso de *C. sanguinolenta*, se realizó un estudio clínico a 22 pacientes con malaria no complicada. El estudio que se realizó era comparativo, abierto y aleatorizado. Los pacientes a los que se realizó presentaban una parasitemia de 1000-10000 parásitos por 8000 células en sangre. Los resultados fueron satisfactorios, a los 7 días las formas asexuales desaparecieron de sangre, y la fiebre disminuyó a las 72 horas. Además, no hubo reaparición de la parasitemia durante el periodo de seguimiento que se realizó a los pacientes durante los 28 días siguientes (Bugyei et al., 2010).
- También se realizó un estudio clínico del compuesto comercial. El estudio, comparativo, abierto y aleatorizado, se realizó en 44 pacientes, 22 mujeres y 22 hombres, con edad entre 11 y 50 años que

presentaran malaria no complicada. A estos pacientes se le administro 3 bolsitas de té de 2,5 g al día, durante cinco días de tratamiento. A las 72 horas, la mitad de los pacientes no presentaban ya parasitemia, y se fue midiendo en los siguientes 28 días, hasta conseguir un porcentaje de curación de 93,5 %, con solo dos casos de aparición de parasitemia, uno a los 21 días y otro el día 28 (probablemente quizás debido a una reinfección del parásito). Respecto a los síntomas, la fiebre empezó a bajar antes de las 24 horas, mejorando mucho, lo que deja entrever y confirma la capacidad antipirética de la planta (Tempesta, 2010).

Respecto al mecanismo de acción del principal alcaloide, la criptolepina, se cree que la acción es similar a la de la cloroquina, que consiste en inhibir la hemopolimerasa, facilitando la agregación del grupo hemo citotóxico y produciendo así la muerte del parásito (Ansah et al., 2005).

-Toxicidad

No existe evidencias de la toxicidad de la preparación tradicional, aunque si del metabolito criptolepina. Tras estudios realizados se vio que el alcaloide criptoleina es genotóxico, Este alcaloide se concentra selectivamente en el núcleo celular, intercalándose entre las hebras del ADN y bloqueando la fase inicial de replicación de este. Es un inhibidor de la topoisomerasa II (Ansah et al., 2005).

***Dicoma tomentosa* Cass. (Asteraceae)**

-Descripción botánica

Planta herbácea anual, de unos 25-60 centímetros de altura. Sus hojas están cubiertas por pelos blancos y presenta flores cuya corona está rodeada por brácteas espinosas. La droga es toda la planta (Fernández de la Pradilla, 1988).



Fig. 24: *Dicoma tomentosa*. Fuente: *Encyclopedia of life*

-Distribución geográfica

Crece tanto en Asia como en África tropical. Es usada en Burkina Faso en niños y adultos que presentan malaria, y para tratar síntomas de bazo e hígado inflamado.

-Composición química

Lactonas sesquiterpénicas, triterpenos, esteroides y flavonoides. Los responsables de la actividad antimalárica se cree que son las lactonas sesquiterpénicas, siendo la más activa urospermal A-15-O-acetato (Fig. 25) (Jansen et al., 2012).

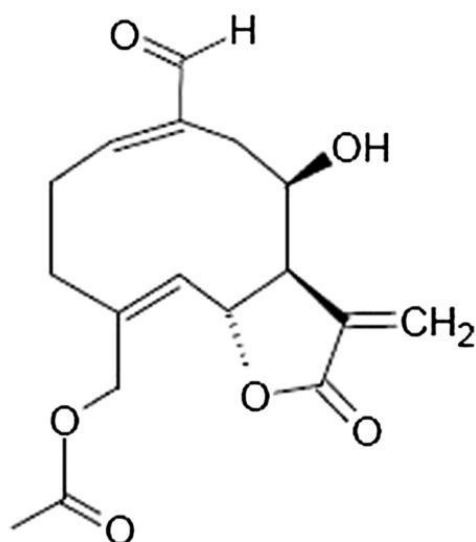


Fig.25. Urospermal-A-15-O-acetato.
Fuente: Jansen et al., 2012

-Modo de preparación

La forma de uso tradicional es una decocción. Toda la planta se deja secar, y después se hierve durante 15 minutos, para conseguir dos vasos de líquido aproximadamente.

La dosis para adultos y niños es distinta, para adultos la dosis es de 50 gramos al día y para niños de 15 gramos al día. La forma de administración es 2 veces al día durante 3 días (Fernández de la Pradilla, 1988).

-Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Se realizaron estudios in vitro e in vivo en ratones infectados previamente con el plasmodio en distintos extractos. El extracto acuoso se preparó con 5 gramos de la planta previamente desecada en 150 ml de agua hirviendo durante 90 minutos.

Analizando tras la administración de los extractos los niveles de parasitemia de los ratones, se comprobó que esta disminuía en un 40-60 %. La actividad del extracto acuoso era menor que la del diclorometano, etilacetato, dietileter y metanol, posiblemente debido a la existencia de principios activos menos polares o al aumento del tiempo de ebullición (90') frente a los 5' de la preparación tradicional. Se comprobó además que la disminución de la parasitemia se mantuvo igual hasta el día 7, incluso aumento algo más, en contraposición a lo que ha ocurrido en otros ensayos con cloroquina, (la parasitemia disminuía mucho sobre el día 4 pero volvía a aumentar un poco el día 7). Este comportamiento distinto podría justificarse por su alta biodisponibilidad y vida media (Jansen et al., 2012).

Jansen et al manifestaron la importancia del enlace α - β insaturado de la lactona Urospermal-A-15-O-acetato. Los autores afirman que al ser una lactona sesquiterpénica (al igual que la artemisinina) podría ser igual al mecanismo descrito de ella. La hemólisis producida es menor del 1 % por lo que se confirma que la parasitemia no disminuye por dicha hemólisis.

-Toxicidad

No se han encontrado estudios sobre la toxicidad que el consumo tradicional de la planta puede producir a largo plazo. Un estudio in vitro realizado en fibroblastos humanos WI38 insertando la lactona sesquiterpénica a la concentración de 3 μ g/ml resultó ser citotóxica y presentó además moderada selectividad. Esto es debido al anillo α β -insaturado que es muy reactivo (Jansen et al., 2012).

4.4. Preparados antimaláricos

En la mayoría de las regiones en las que se usan plantas medicinales contra la malaria, utilizan la combinación de diversas especies para tratarla, lo que conlleva distintos mecanismos de acción y actividades farmacológicas. Estas combinaciones pueden dar lugar a un efecto sinérgico y a una completa actividad antipalúdica, por lo que es de interés investigar su eficacia y seguridad. Hay algunos preparados conocidos y sobre los que hay ensayos farmacológicos que demuestran su actividad como antimaláricos de una sola planta como Malarial-5 y Phyto-Lara (nombrados anteriormente), y otros formados por combinación de varias especies como:

- Ayush-64 (*Pirorhiza kurroa*, *Alstonia scholaris*, *Swertia chirata* y *Caesalpinia bonducelle*) (Willcox, 2011)
- MAMA (hojas de *Morinda lucida*, *Azadirachta indica*, *Alstonia boonei* y *Mangifera indica*) (Adepiti et al., 2016)
- NEFANG (hojas y corteza de *Mangifera indica*, hojas de *Psidium guajava*, *Carica papaya*, *Cymbopogon citratus*, *Citrus sinensis* y *Ocimum gratissimum*) (Arrey Tarkang et al., 2013)

En África, hay numerosos preparados multi-herbales de amplio uso, desde la combinación de 2, 3, 4 y hasta 8 plantas, pero la mayoría de ellos no presentan estudios de validación.

El grupo de cooperación y desarrollo de la Universidad de Sevilla como parte de un proyecto de implantación de un centro sociocultural en Fada G'ourma (capital de la región del este de Burkina Faso), ha estado colaborando desde 2010 con la ACTP (Asociación Cultural Tierra y Percusión) para su desarrollo cultural y sanitario. La implantación de este centro incluía la creación de la Farmacia social en la que desde el año 2014 se dispensan fitopreparados tradicionales, elaborados por la ONG Phytosalus. Para investigar las evidencias científicas de la actividad farmacológica de estos productos, la Universidad de Sevilla firma un convenio en noviembre de 2015 con Phytosalus que permite el acceso a la información de sus fórmulas, sus documentos técnicos y publicaciones.

Entre los fitomedicamentos que se dispensan en la farmacia social de la capital de Burkina Faso, se encuentran fitomedicamentos contra la malaria. Uno de los tratamientos que está dando mejores resultados en los enfermos con malaria es la combinación de "PRADIL" más "MALARIA".

4.4.1 PRADIL y MALARIA

-Plantas que forman PRADIL y MALARIA

PRADIL es un ploripreparado formado por 8 plantas:

- Hojas de *Guiera senegalensis* J.F.Gmel.
- Hojas y flores de *Lippia multiflora* Moldenke
- Hojas de *Mitragyna inermis* (WILLD.) KUNTZE
- Hojas de *Carica papaya* L.
- Hojas y/o raíces *Trichilia emética* VAHL
- Hojas de *Lannea microcarpa* Engl. & K.Krause

- Semillas y hojas *Azadirachta Indica A. Juss.* "Neem"
- Hojas de *Cassia sieberiana DC.*

MALARIA es un fitomedicamento formado por una sola planta: *Sterculia setigera Del.*

-Preparación de ambos fitopreparados

- PRADIL se obtiene machacando en un mortero o pulverizando con un molinillo todas las drogas de las diferentes plantas previamente desecadas en las condiciones adecuadas. Se obtiene un polvo que conserva el color y al que no se le añade nada más. Después se mete en un acondicionamiento primario y se etiqueta para su dispensación en la farmacia social.
- MALARIA se obtiene por calcinación de la planta obteniéndose un polvo negro que se envasa y se etiqueta.

-Modo de empleo

Las cantidades las indican en "pizcas", es decir, la cantidad que se podría coger al pizcar con el dedo pulgar e índice para coger un polvo. Así, las personas con mayor complexión física, cogerán una mayor cantidad de polvo, mientras que las personas con menor complexión física, como niños y mujeres una menor, creando así una manera "práctica" para que los pacientes puedan comprender las dosis y haya una mejor adherencia al tratamiento, ya que, en cantidades de cucharadas o gramos, sería más difícil, puesto que no utilizan frecuentemente estos utensilios o unidades de medida en estos países,

-Pautas de tratamiento indicadas:

Para PRADIL

- Como curativo, se prepara como decocción. Se añade a una taza de agua hirviendo 1 "pizca" de tres dedos. Se hierbe durante 10 minutos y se deja enfriar. La posología es de 3 tazas al día.

Para MALARIA

- Como curativo, una "pizca" cogida con los tres dedos del paciente, pulgar, anular y corazón, 2 veces al día durante 3-5 días. Se puede mezclar con alimentos o agua, o bien se puede hervir el polvo durante 10 minutos y tomar como una infusión.

Aunque se emplea mucho para los enfermos con malaria de esta región no hay ningún estudio conocido de PRADIL ni de MALARIA como tales que avalen y respalden su uso en la medicina tradicional de Burkina Faso. Lo que sí podemos encontrar son estudios individualizados de las plantas que los forman.

Para *Sterculia setigera* que forma el preparado MALARIA, no se han encontrado evidencias que avalen su actividad como antimalárica, pero sí presenta actividades biológicas que podrían ayudar a paliar los síntomas que acontecen juntos a la parasitosis, como por ejemplo su capacidad antipirética (Kudi y Myint, 1999). Nos centraremos por tanto en las plantas que forman el PRADIL.

4.4.2 Plantas que componen PRADIL

-Principios activos con actividad antimalárica de las plantas de PRADIL

- Los alcaloides harman, harmalan y tetrahydroharman, y el compuesto Guieronona A son los responsables de la actividad antiplasmodial de *Guiera senegalensis* (Fiot et al., 2006).
- Los alcaloides indólicos, especialmente Uncarine D son los responsables de la actividad antimalárica de *Mitragyna inermis* (Fiot et al., 2006).
- El aceite esencial de *Lippia multiflora* compuesto por sesquiterpenos, monoterpenos (como el timol y p-cimeno), limoneno, p-cimeno, linalol y alcanfor es el responsable de la actividad antimalárica. Los aceites esenciales se evaporan durante la decocción, son volátiles, por ello para que en la decocción se queden la mayor parte posible estos aceites debe de realizarse tapada (Bassole et al., 2003).
- Respecto a los principios activos de *Cassia sieberiana*, no se conoce cuál de ellos es el que produce la acción antimalárica, aunque si se han identificado los metabolitos secundarios que posee. Se extrajeron distintos metabolitos del extracto acuoso: saponoides, taninos, antraquinonas, triterpenos, alcaloides y azúcares reductores (Aliyu et al., 2013).
- El alcaloide piperidínico carpaina es el principio activo de *Carica papaya* (Julianti et al., 2014).
- Los limonoides de *Trichilia emética* y *Azadirachta indica* son responsables de la actividad antiplasmodial. En *Azadirachta indica* se han podido aislar los limonoides gedunin y nimbolida inhiben a *P. falciparum*. El limonoide azadiractina también producen disminución de la parasitema (Lucantoni et al., 2010).
- Respecto a *Lannea microcarpa*, no se han aislado ni identificados los posibles metabolitos que le proporcionan actividad antimalárica.

Por otra parte, cada planta contiene metabolitos distintos que pueden ayudar a mejorar los síntomas que se producen en la malaria, como estrés oxidativo, fiebre, inflamación y hepatomegalia:

- La presencia de gran cantidad de polifenoles en los extractos acuoso de *Guiera senegalensis* (Sombie et al., 2011), *Cassia sieberiana* (Nartey et al., 2012), *Trichilia emética* (Germanó et al., 2005) y *Lannea microcarpa* (Lamien-Meda et al., 2008), proporcionan una disminución de los radicales libres formados y reduce el estrés oxidativo que produce el sistema inmune para controlar la parasitemia y el propio parásito al transformar la hemoglobina en metahemoglobina. Lo consiguen por distintos mecanismos, por ejemplo, los polifenoles de *Guiera senegalensis* producen inhibición directa de los radicales libres, inhibición de la lipooxigenasa y quelación de los iones Fe^{+2} formados en la degradación del grupo hemo (Sombie et al., 2011). Otros compuestos de esta especie le confieren también capacidad antiinflamatoria y analgésica según un estudio realizado en ratas (Sombie et al., 2011).
- La presencia de flavonoides en *Guiera senegalensis* y *Lippia multiflora* también le confieren al preparado actividad antioxidante (Aw et al., 2016).
- La capacidad hepatoprotectora de los compuestos fenólicos presentes en *Trichilia emetica*, pueden contribuir a la mejora de la hepatomegalia causada por la malaria (Komane et al., 2011).

-Ensayos farmacológicos que demuestran actividad antimalárica de las plantas de PRADIL

De todas las plantas a excepción de *Lansea microcarpa* y *Mitragyna inermis* se han encontrado evidencias científica a través de ensayos in vitro o in vivo de la actividad antiplasmoidal del preparado tradicional :

	Parte usada	Preparación	Tipo de ensayo	Actividad antiplasmoidal	Referencia
<i>Guiera senegalensis</i>	Hojas	Decocción	In vitro	Si, contra <i>P.falciparum</i>	Benoit et al., 1996
<i>Lippia multiflora</i>	Hojas	Hidrodestilación con diluciones de DMS de los aceites	In vitro	Si, contra <i>P.falciparum</i>	Valentin et al., 1995
Carica papaya	Hojas	Decocción a 45°C. 100 g. de hojas en proporción 1:10 con el agua	In vivo en ratones infectados con <i>P. berghei</i>	Disminuye la parasitemia, más aún en combinación con <i>Veronia amygdalina</i>	Okpe et al., 2016
<i>Trichila emética</i>	Hojas	Extracto acuoso	In vitro	No presentó actividad antimalárica	Bah et al., 2007
<i>Azadirachta indica</i>	Hojas	Decocción a 35°C de 500 g de hojas	In vivo en ratones infectados con <i>P.berghei</i>	Disminución de la parasitemia	Priyanka et al., 2013
Cassia sieberiana	Hojas	Percolación y 5 % de H ₂ SO ₄ para evitar fermentación	In vitro en glóbulos rojos infectados	Eliminación de <i>P.falciparum</i> a 72 h. del 86,7 % a 10mg/ml	Aliyu et al., 2013

-Mecanismo de acción de las plantas de PRADIL

De la mayoría de las especies que constituyen el preparado, el mecanismo de acción no es bien conocido, pero si se constata su actividad antiplasmodial en la forma de preparación tradicional.

Guiera senegalensis es la especie con el mecanismo de acción mejor conocido. Se cree que podría ser semejante a la harmina por la similitud con los alcaloides de *G. senegalensis*. Se basa en la acción inhibitoria de una proteína esencial para la vida del parásito, la heat shock protein 90 (PfHsp90) de *P. falciparum*. Esta inhibición está mediada por la competencia por el dominio terminal del ATP de esta proteína. (Fiot et al., 2006).

-Toxicidad de las plantas de PRADIL

Respecto a la toxicidad de las plantas, se han encontrado los siguientes datos:

- El estudio realizado in-vitro en monocitos humanos se demostró que tanto el extracto acuoso de *Guiera senegalensis* como los alcaloides harman e hidroharman no eran citotóxicos. El alcaloide Guieronona A si era citotóxico. Lo positivo de la Guieronona A es que es muy apolar, y no se extrae en decocción o infusión, al contrario que los alcaloides harman, harmalan e hidroharman. Además, el estudio realizado conjuntamente del extracto acuoso de *M. inermis* y *G. senegalensis*, se vio también que en conjunto no presentaban citotoxicidad (Fiot et al., 2006).
- Para *Cassia sieberiana* se realizó un ensayo de toxicidad y letalidad usando camarones de salmuera para ver la seguridad de las hojas, y el resultado fue que la concentración letal media se producía a concentraciones mayores de 1000 µg/ml, con lo que su uso no resultaba nocivo para el ser humano (Aliyu et al., 2013).
- La administración a ratas de 2 g/kg (cantidad máxima que no exhibía toxicidad del extracto acuoso del jugo de *Carica papaya* durante 13 semanas no produjo cambios en el peso corporal, la ingesta de alimentos y el nivel de agua. Hubo diferencias significativas en los valores bioquímicos, como la LDH, la creatinina, la proteína total y la albúmina, lo que podría significar un fallo histolítico, pero habría que confirmarlo con estudios más específicos (Zakiah et al., 2014).
- Los extractos foliares de *Lippia multiflora* presentaron altos niveles de seguridad (DL₅₀ = 3000 mg / kg pc). El centro colaborador de la OMS para la investigación científica en medicamentos para plantas ha demostrado la seguridad a largo plazo del té lippia. En un estudio en el que participaron 50 personas durante un período de 25 años, no se observaron efectos secundarios ni toxicidad alguna con el consumo del té (Jigam et al., 2009).
- En los ensayos realizados en camarón de salmuera para comprobar la seguridad de *Trichilia emética*, el extracto acuoso no presentó citotoxicidad (Germanó et al., 2005).
- Respecto a los datos sobre toxicidad de *Azadirachta indica* y *Lannea microcarpa* hay pocos datos acerca de su toxicidad, parecen ser seguras, pero habría que realizar más estudios.

4.5. Tablas resumen de las plantas usadas como antimaláricas

4.5.1. Tabla resumen de las plantas usadas como antimaláricas en América

Planta	Distribución	Droga	Preparación	Ensayo	Referencias
<i>Copaifera reticulata</i>	Brasil	Oleoresina	Extracto de la plante	In vitro e in vivo contra <i>P. falciparum</i> de la oleoresina	De Souza et al., 2017
<i>Clidemia bullosa</i>	Amazonas	Hojas	Decocción	In vitro contra <i>P. falciparum</i> de E.A	Lima et al., 2015
<i>Miconia nervosa</i>	Amazonas	Hojas	Decocción	In vitro contra <i>P. falciparum</i> de E.A	Lima et al., 2015
<i>Xylopia amazónica</i>	Amazonas	Hojas	Maceración e infusión	In vitro contra <i>P. falciparum</i> de E.A	Lima et al., 2015
<i>Zanthoxylum djalma-batistoe</i>	Amazonas	Hojas	Maceración o infusión	In vitro contra <i>P. falciparum</i> de E.A	Lima et al., 2015
<i>Xylopia aromática</i>	Amazonas	Parte aérea	Maceración o infusión	In vitro de E.E	Lima et al., 2015
<i>Carapa guienensis</i>	Panamá, Brasil	Toda la planta	Infusión	In vitro. Actividad de sus limonoides	Miranda Junior et al., 2012
<i>Picrolemma sprucei</i>	Brasil	Raíces y tallos	Infusión	In vitro e in vivo en ratones con <i>P. berghei</i> E.A	Silva et al., 2011
<i>Aspidosperma nitidum</i>	Amazonas, Brasil y Perú	Corteza	Decocción	In vitro e in vivo en ratones infectados con <i>P. berghei</i>	Coutinho et al., 2013

4.5.2. Tabla resumen de las plantas usadas como antimaláricas en África

Planta	Distribución	Droga	Preparación	Ensayos	Referencias
<i>Vernonia guineensis</i>	Camerún	Tubérculo y hojas	Infusión o decocción	In vitro E.DCM, E.M y E.A (menor actividad)	Toyang et al., 2013
<i>Ajuga remota</i>	Kenya	Hojas	Agua	In vivo en ratones con <i>P.berghei</i> E.A	Gitua et al., 2012
<i>Ocimum suave</i>	Kenya	Hojas	Infusión	In vivo en ratones con <i>P.berghei</i> E.A y orgánico	Kiraithe et al., 2016
<i>Plectranthus barbatus</i>	Kenya	Corteza de la raíz	Decocción	In vivo en ratones con <i>P.berghei</i> E.A y orgánico	Kiraithe et al., 2016
<i>Zanthoxylum chalybeum</i>	Kenya	Corteza de la raíz	Decocción	In vivo en ratones con <i>P.berghei</i> E.A y orgánico	Kiraithe et al., 2016
<i>Zanthoxylum tsihanimposa</i>	Madagascar	Hojas	Decocción	In vitro, actividad de su p.a, alcaloide α -fagarina	Randrianariveolosia et al., 2003
<i>Crossopteryx febrifuga</i>	Burkina Faso	Corteza	Hervir durante 20 '	In vitro <i>P.falciparum</i> E.A	Sanon et al., 2003
<i>Acanthospermum hispidum</i>	Congo	Hojas	Decocción	In vitro <i>P.falciparum</i> E.A, E.M y E.E	Koukouikila-koussounda, 2013
<i>Alstonia boonei</i>	Oeste y centro de África	Corteza del tallo	Infusión	In vivo en ratones con <i>P.berghei</i> E.A	Godwin et al., 2012
<i>Ficus thonningii</i>	Congo	Hojas	Decocción	In vitro <i>P.falciparum</i> E.A	Koukouikila-koussounda, 2013

4. 5.3. Tabla resumen de las plantas usadas como antimaláricas en Asia

Planta	Distribución	Droga	Preparación	Ensayo	Referencias
<i>Holarrhena antidysenterica</i>	Himalaya	Corteza	Infusión	In vitro e in vivo de E.P, E.M, E.CL Y E.A	Verma et al., 2011
<i>Viola canescens</i>	Himalaya	Toda la planta	Infusión	In vitro e in vivo de E.P, E.M, E.CL Y E.A	Verma et al., 2011
<i>Nycanthes arbor-tristis</i>	India	Hojas	Pasta	In vivo en 120 pacientes. 76,6 % disminución parasitemia	Godse et al., 2016
<i>Physalis angulata</i>	Pakistan y Perú	Hojas	Maceración	In vitro contra <i>P.falciparum</i>	Sá et al., 2011
<i>Vernonia cinerea</i>	Indonesia	Toda la planta	Decocción	In vitro. E.A	Chea et al., 2006
<i>Phyllanthus niruri</i>	Indonesia	Toda la planta	Infusión	In vitro e in vivo. E.A, E.M y E.Cl	Mustofa et al., 2007
<i>Hydrangea macrophylla</i>	Japón	Hojas	Infusión	In vivo en ratones contra <i>P. berghei</i> E.A	Ishih et al, 2001
<i>Camellia sinensis</i>	Tailandia	Hojas	Infusión "té verde"	In vitro. E.A	Thipubon et al., 2015
<i>Strychnos mitis</i>	Etiopia y Asia	Hojas	Infusión	In vivo en ratones E.A	Qayum et al., 2016

***Abreviaturas de Tablas resumen:** E. A: extracto acuoso, E.M: extracto metanólico, E.Cl: extracto clorofórmico, E.P: extracto de petróleo, E.E: extracto etanólico.

5. Conclusiones

1. Conocidas las evidencias de las especies medicinales empleadas en el tratamiento del paludismo en los sistemas tradicionales de salud, *Artemisia annua* L. es la que presenta seguridad y eficacia mostradas en los ensayos farmacológicos y clínicos.
2. Las especies con actividad farmacológica comprobada y con mecanismos de acción conocidos, que precisan más estudios de seguridad en la forma de administración tradicional fueron: *Cryptolepis sanguinolenta*, *Spilanthes acmella*, *Eurycoma longifolia*, *Dicoma tomentosa*, *Quassia amara*, *Cinchona officinalis* y *Stephania rotunda*. Las dos primeras se encuentran comercializadas en Ghana e India respectivamente como fitopreparado tradicional antimalárico.
3. Es necesario la realización de investigaciones más profundas preclínicas y clínicas para poder validar el uso de estas especies. Es importante tener en cuenta su extendido uso tradicional y su comercialización en diferentes países.
4. Respecto a PRADIL, que se distribuye en las farmacias sociales de la ONG Phytosalus en África Subsahariana, se puede decir que:
 - I. Todas las plantas que constituyen el preparado a excepción de *Lannea microcarpa* muestran actividad antimalárica. Por otra parte, los ensayos disponibles sobre toxicidad de las plantas de PRADIL, indican que en su forma de uso tradicional (decocción) no presentan riesgo de toxicidad.
 - II. Todas las especies presentan actividad farmacológica que puede coadyuvar al tratamiento de la enfermedad como antieméticos, antiinflamatorios, analgésicos, antioxidantes y hepatoprotectores.
 - III. Es importante fomentar investigaciones que diluciden los distintos mecanismos de acción posible implicados, debido a una probable sinergia antimalárica, así como la realización de ensayos clínicos que corroboren la evidencia de uso y seguridad como antimalárico.

6. Bibliografía

Artículos

-Adepiti AO, Elujoba AA, Bolaji OO. Evaluation of herbal antimalarial MAMA decoction-amodiaquine combination in murine malaria model. Pharm Biol. 2016;209:1-6.

-Aliyu Z, Yusha M, Aliyu BS. Anti Malarial Activity of Cassia Sieberiana Leaf Extracts. Open Conf Proc J. 2013;4:72-6.

-Amoa-Onguené P, Ntie-Rang F, Lifongo LL, Ndom JC, Sippl W, Mbaze LM. The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants. Part I: A pharmacological evaluation of alkaloids and terpenoids. Malar J. 2013;12:449

-Ansah C, Khan A, Gooderham NJ. In vitro genotoxicity of the West African anti-malarial herbal *Cryptolepis sanguinolenta* and its major alkaloid cryptolepine. Toxicology. 2005 ;208(1):141-7.

- Arango, Eliana; Carmona, Jaime; Blair S. Susceptibilidad in vitro de muestras clínicas colombianas de *Plasmodium falciparum* a tres esteroides de la planta *Solanum nudum* Dunal (*Solanaceae*). *Vitae*. 2008;15(1):150-6.
- Arrey Tarkang P, Nwachiban Atchan AP, Kuate JR, Okalebo FA, Guantai AN, Agbor GA. Antioxidant potential of a polyherbal antimalarial as an indicator of its therapeutic value. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013: 678458
- Aw EO, Cj M, Gf NN, Tsala D. Anti-oxidative stress potentiality of aqueous extract of the leaves of *Lippia multiflora* Moldenke (*Verbenaceae*). 2016;5(6):254-8.
- Bah S, Jäger AK, Adersen A, Diallo D, Paulsen BS. Antiplasmodial and GABA(A)-benzodiazepine receptor binding activities of five plants used in traditional medicine in Mali, West Africa. *J Ethnopharmacol*. 2007;110(3):451-7.
- Bassole IH, Ouattara AS, Nebie R, Ouattara CA, Kabore ZI, Traore SA. Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils of *Lippia chevalieri* and *Lippia multiflora* from Burkina Faso. *Phytochemistry*. 2003;62(2):209-12
- Benoit F, Valentin A, Pelissier Y, Diafouka F, Marion C, Kone-Bamba D et al. In vitro antimalarial activity of vegetal extracts used in West African traditional medicine. *Am J Trop Med Hyg*. 1996 ;54(1):67-71.
- Bertani S, Houël E, Bourdy G, Stien D, Jullian V, Landau I, et al. *Quassia amara* L. (Simaroubaceae) leaf tea: effect of the growing stage and desiccation status on the antimalarial activity of a traditional preparation. *J Ethnopharmacol*. 2007 ;111(1):40-2.
- Blanke CH, Naisabha GB, Balema MB, Mbaruku GM, Heide L, Müller MS. Herba *Artemisiae annuae* tea preparation compared to sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in adults: a randomized double-blind clinical trial. *Trop Doct*. 2008 ;38(2):113-6
- Bugyei KA, Boye GL, Addy ME. Clinical efficacy of a tea-bag formulation of *cryptolepis sanguinolenta* root in the treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria. *Ghana Med J*. 2010 ;44(1):3-9.
- Chakraborty A, Devi B.R.K, Sanjebam R, Khumbong S, Thokchom I.S. Preliminary studies on local anesthetic and antipyretic activities of *Spilanthes acmella* Murr. in experimental animal models. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(5): 277–279.
- Chea A, Hout S, Long C, Marcourt L, Faure R, Azas N et al. Antimalarial activity of sesquiterpene lactones from *Vernonia cinerea*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2006;54(10):1437-9.
- Coutinho JP, Aguiar AC, dos Santos PA, Lima JC, Rocha MG, Zani CL, et al. *Aspidosperma* (Apocynaceae) plant cytotoxicity and activity towards malaria parasites. Part I: *Aspidosperma nitidum* (Benth) used as a remedy to treat fever and malaria in the Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013 ;108(8):974-82
- de Souza GA, da Silva NC, de Souza J, de Oliveira KR, da Fonseca AL, Baratto LC et al. In vitro and in vivo antimalarial potential of oleoresin obtained from *Copaifera reticulata* Ducke (Fabaceae) in the Brazilian Amazon rainforest. *Phytomedicine*. 2017 ;24:111-118.

- Desgrouas C, Chapus C, Desplans J, Travaille C, Pascual A, Baghdikian B, et al. In vitro antiplasmodial activity of cepharanthine. *Malar J* .2014;13:327.
- Desgrouas C, Taudon N, Bun SS, Baghdikian B, Bory S, Parzy D, et al. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Stephania rotunda* Lour. *J Ethnopharmacol*. 2014;154(3):537-63.
- Dubey S, Maity S, Singh M, Saraf SA, Saha S. Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology of *Spilanthes acmella*: A Review. *Adv Pharmacol Sci*. 2013; 2013: 423750
- Elfawal MA, Towler MJ, Reich NG, Weathers PJ, Rich SM. Dried whole-plant *Artemisia annua* slows evolution of malaria drug resistance and overcomes resistance to artemisinin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(3):821-6
- Favero Fde F, Grando R, Nonato FR, Sousa IM, Queiroz NC, Longato GB, et al. *Artemisia annua* L.: evidence of sesquiterpene lactones' fraction antinociceptive activity. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14:266
- Fiot J, Sanon S, Azas N, Mahiou V, Jansen O, Angenot L, et al. Phytochemical and pharmacological study of roots and leaves of *Guiera senegalensis* J.F. Gmel (Combretaceae). *J Ethnopharmacol*. 2006;106(2):173-8.
- García-Huertas P, Pabón A, Arias C, Blair S. Evaluación del efecto citotóxico y del daño genético de extractos estandarizados de *Solanum nudum* con actividad anti- *Plasmodium*. *Biomédica*. 2013; 33:78-87.
- Germanó MP, D'Angelo V, Sanogo R, Catania S, Alma R, Pasquale R De, et al. Hepatoprotective and antibacterial effects of extracts from *Trichillia emetica* Vahl. (Meliaceae). *J Ethnopharmacol*. 2005;96(1-2):227-32.
- Gitua JN, Muchiri DR, Nguyen XA. In vivo antimalarial activity of *Ajuga remota* water extracts against *Plasmodium berghei* in mice. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012 ;43(3):545-8.
- Godse CS, Tathed PS, Talwalkar SS, Vaidya RA, Amonkar AJ, Vaidya AB, et al. Antiparasitic and disease-modifying activity of *Nyctanthes arbor-tristis* Linn. in malaria: An exploratory clinical study. *J Ayurveda Integr Med*. 2016;7(4):238-48.
- Godwin E, Emmanuel A, Onakpa A.F, Wandayi A, Rhoda A.O. Effect of the aqueous extracts of *Alstonia boonei* on the haematological profiles of mice experimentally infected with the chloroquine sensitive strain of *Plasmodium berghei* NK-65. *Hematologia*. 2012; 1(1): 11-18
- Houël E, Bertani S, Bourdy G, Deharo E, Jullian V, Valentin A, et al. Quassinoid constituents of *Quassia amara* L. leaf herbal tea. Impact on its antimalarial activity and cytotoxicity. *J Ethnopharmacol*. 2009 ;126(1):114-8.
- Ishih A1, Ikeya C, Yanoh M, Takezoe H, Miyase T, Terada M. A potent antimalarial activity of *Hydrangea macrophylla* var. Otaksa leaf extract against *Plasmodium yoelii* 17XL in mice. *Parasitol Int*. 2001;50(1):33-9.
- Jansen O, Tits M, Angenot L, Nicolas JP, De Mol P, Nikiema JB, et al. Anti-plasmodial activity of *Dicoma tomentosa* (Asteraceae) and identification of urospermal A-15-O-acetate as the main active compound. *Malar J*. 2012; 11:289

- Jigam AA, Akanya HO, Ogbadoyi EO, Dauda BEN, Evans EC. In vivo antiplasmodial, analgesic and anti-inflammatory activities of the leaf extract of *Lippia multiflora* mold. *J Med Plants Res* . 2009;3(3):148-54.
- Julianti T, Oufir M, Hamburger M. Quantification of the antiplasmodial alkaloid carpaine in papaya (*Carica Papaya*) leaves. *Planta Med*. 2014;80(13):1138-42.
- Kiraithe MN, Nguta JM, Mbaria JM, Kiama SG. Evaluation of the use of *Ocimum suave* Willd. (Lamiaceae), *Plectranthus barbatus* Andrews (Lamiaceae) and *Zanthoxylum chalybeum* Engl. (Rutaceae) as antimalarial remedies in Kenyan folk medicine. *J Ethnopharmacol*. 2016;178:266-71.
- Komane BM, Olivier EI, Viljoen AM. *Trichilia emetica* (Meliaceae) - A review of traditional uses, biological activities and phytochemistry. *Phytochem Lett* . 2011;4(1):1-9.
- Koukouikila-Koussounda F, Abena AA, Nzoungani A, Mombouli JV, Ouamba JM, Kun J et al. In vitro evaluation of antiplasmodial activity of extracts of *Acanthospermum hispidum* DC (Asteraceae) and *Ficus thonningii* Blume (Moraceae), two plants used in traditional medicine in the Republic of Congo. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2012 ;10(2):270-6.
- Kudi AC, Myint SH. Antiviral activity of some Nigerian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol* .1999;68(1-3):289-94
- Lamien-Meda A, Lamien CE, Compaoré MMY, Meda RNT, Kiendrebeogo M, Zeba B, et al. Polyphenol content and antioxidant activity of fourteen wild edible fruits from Burkina Faso. *Molecules*. 2008;13:581-94.
- Lima RBS, Rocha e Silva LF, Melo MRS, Costa JS, Picanço NS, Lima ES, et al. In vitro and in vivo anti-malarial activity of plants from the Brazilian Amazon. *Malar J*. 2015;14(1):508.
- Londoño B, Arango E, Zapata C, Herrera S, Saez J, Blair S, et al. Effect of *Solanum nudum* Dunal (Solanaceae) steroids on hepatic trophozoites of *Plasmodium vivax*. *Phytother Res*. 2006;20(4):267-73.
- López ML, Blair S, Sáez J, Segura C. Effect of *Solanum nudum* steroids on uninfected and *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(5):683-8.
- López Saez JA, Pérez Soto J. Etnofarmacología y actividad biológica de *Quassia amara* (Simaroubaceae): Estado de la cuestión. *BLACPMA*.2008;7(5): 234 - 246
- Low BS, Teh CH, Yuen KH, Chan KL. Physico-chemical effects of the major quassinoids in a standardized *Eurycoma longifolia* extract (Fr 2) on the bioavailability and pharmacokinetic properties, and their implications for oral antimalarial activity. *Nat Prod Commun*. 2011 ;6(3):337-41.
- Lucantoni L, Yerbanga RS, Lupidi G, Pasqualini L, Esposito F, Habluetzel A. Transmission blocking activity of a standardized neem (*Azadirachta indica*) seed extract on the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei* in its vector *Anopheles stephensi*. *Malar J*. 2010;9(1):66.

- Miranda Júnior RNC, Dolabela MF, Da Silva MN, Póvoa MM, Maia JGS. Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. *J Ethnopharmacol.* 2012;142(3):679-83.
- Mueller MS, Runyambo N, Wagner I, Borrmann S, Dietz K, Heide L. Randomized controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004 ;98(5):318-21
- Mustofa, Sholikhah EN, Wahyuono S. In vitro and in vivo antiplasmodial activity and cytotoxicity of extracts of *Phyllanthus niruri* L. herbs traditionally used to treat malaria in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38(4):609-15.
- Nartey ET, Ofosuhen M, Kudzi W, Agbale CM. Antioxidant and gastric cytoprotective prostaglandins properties of *Cassia sieberiana* roots bark extract as an anti-ulcerogenic agent. *BMC Complement Altern Med .* 2012;12(1):65.
- Okpe O, Habila N, Ikwebe J, Upev VA, Okoduwa SIR, Isaac OT. Antimalarial Potential of *Carica papaya* and *Vernonia amygdalina* in Mice Infected with *Plasmodium berghei*. *J Trop Med.* 2016;2016.
- OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Suiza. 2002. 78 p. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67314/1/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf
- OMS. Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030. Suiza. 2015. 35p. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/es/>
- OMS. Informe mundial 2012 sobre el paludismo. Resumen. Suiza. 2013. 24 p. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_summary_es.pdf
- Osorio EJ, Robledo SM, Arango GJ, Muskus CE. Leishmania : papel de la glicoproteína P en la mediación de resistencia a medicamentos y estrategias de reversión. *Biomédica.* 2005;25:242-60.
- Pérez Trueba G, Martínez Sánchez G. Los Flavonoides como Antioxidantes Naturales. *Acta Farm. Bonaerense.* 2001; 20 (4): 297-306
- Priyanka J, Hingorani L, Nilima K. Pharmacodynamic evaluation for antiplasmodial activity of *Holarrhena antidysenterica* (Kutaja) and *Azadirachta indica* (Neemb) in *Plasmodium berghei* infected mice model. *Asian Pac J Trop Med.* 2013;6(7):520-4.
- Qayum A, Arya R, Lynn AM. Ethnobotanical perspective of antimalarial plants: traditional knowledge based study. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):67.
- Randrianarivelosia M, Rasidimanana VT, Rabarison H, Cheplogoi PK, Ratsimbason M, Mulholland DA, et al. Plants traditionally prescribed to treat tazo (malaria) in the eastern region of Madagascar. *Malar J.* 2003;2(1):25.
- Rasoanaivo P, Wright CW, Willcox ML, Gilbert B. Whole plant extracts versus single compounds for the treatment of malaria: synergy and positive interactions. *Malar J.* 2011;10 Suppl 1:S4.

- Rehman SU, Choe K, Yoo HH. Review on a Traditional Herbal Medicine, *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali): Its Traditional Uses, Chemistry, Evidence-Based Pharmacology and Toxicology. *Molecules*. 2016;21(3):331
- Sá MS, de Menezes MN, Krettl AU, Ribeiro IM, Tomassini TC, Ribeiro dos Santos R et al. Antimalarial activity of physalins B, D, F, and G. *J Nat Prod*. 2011;74(10):2269-72.
- Sanon S, Ollivier E, Azas N, Mahiou V, Gasquet M, Ouattara CT, et al. Ethnobotanical survey and in vitro antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Burkina Faso. *J Ethnopharmacol*. 2003;86(2-3):143-7.
- Semwal DK, Badoni R, Semwal R, Kothiyal SK, Singh GJ, Rawat U. The genus *Stephania* (Menispermaceae): chemical and pharmacological perspectives. *J Ethnopharmacol*. 2010;132(2):369-83.
- Silva JR, Ramos A de S, Machado M, de Moura DF, Neto Z, Canto-Cavalheiro MM, et al. A review of antimalarial plants used in traditional medicine in communities in Portuguese-speaking countries: Brazil, Mozambique, Cape Verde, Guinea-Bissau, São Tomé and Príncipe and Angola. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106 (Suppl 1):142-58.
- Sombie PAED, Hilou A, Mounier C, Coulibaly AY, Kiendrebeo M, Millogo JF, et al. Antioxidant and Anti-inflammatory Activities from Galls of *Guiera senegalensis* J.F. Gmel (Combretaceae). *Journal of Medicinal Plant*. 2011; 5(4): 448-61.
- Spelman K, Depoix D, McCray M, Mouray E, Grellier P. The traditional medicine *Spilanthes acmella*, and the alkylamides spilanthol and undeca-2E-ene-8,10-dienoic acid isobutylamide, demonstrate in vitro and in vivo antimalarial activity. *Phytother Res*. 2011 ;25(7):1098-101.
- Suberu JO, Gorka AP, Jacobs L, Roepe PD, Sullivan N, Barker GC, Lapkin AA. Anti-plasmodial polyvalent interactions in *Artemisia annua* L. aqueous extract--possible synergistic and resistance mechanisms. *PLoS One*. 2013;8(11)
- Tempesta MS. The clinical efficacy of *cryptolepis sanguinolenta* in the treatment of malaria. *Ghana Med J*. 2010 ;44(1):1-2
- Thipubon P, Tipsuwan W, Uthaipibull C, Santitharakul S, Srichairatanakool S. Anti-malarial effect of 1-(N-acetyl-6-aminohexyl)-3-hydroxy-2-methylpyridin-4-one and green tea extract on erythrocyte-stage *Plasmodium berghei* in mice. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015;5(11):932-6.
- Toyang NJ, Krause MA, Fairhurst RM, Tane P, Bryant J, Verpoorte R. Antiplasmodial activity of sesquiterpene lactones and a sucrose ester from *Vernonia guineensis* Benth. (Asteraceae). *J Ethnopharmacol*. 2013 ;147(3):618-21.
- Valentin A, Pélissier Y, Benoit F, Marion C, Kone D, Mallie M, et al. Composition and antimalarial activity in vitro of volatile components of *lippia multiflora*. *Phytochemistry*. 1995;40(5):1439-42.

-Verma G, Dua VK, Agarwal D, Atul P. Anti-malarial activity of *Holarrhena antidysenterica* and *Viola canescens*, plants traditionally used against malaria in the Garhwal region of north-west Himalaya. *Malar J.* 2011;10(1):20.

-Willcox M. Improved traditional phytomedicines in current use for the clinical treatment of malaria. *Planta Med.* 2011 ;77(6):662-71.

-Willcox ML, Burton S, Oyweka R, Namyalo R, Challand S, Lindsey K. Evaluation and pharmacovigilance of projects promoting cultivation and local use of *Artemisia annua* for malaria. *Malar J.* 2011; 10(1):84.

-Zakiah I, Siti Zaleha H, Noor Rain A, Adlin A, Badrul Amini AR, Ibrahim J. Safety evaluation of oral toxicity of *Carica papaya* Linn. leaves: A sub-chronic toxicity study in Sprague Dawley rats. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014:1-10.

Libros y monografías

-Alonso J. Tratado de fitofármacos y natruceúticos. 1era ed. Rosario: Corpus; 2007

-Ávila L.C, Lima A. Índice terapêutico fitoterápico: ervas medicinais. 1era ed. Brasil: EPUB; 2008

-Blair S, Madrigal B. Plantas antimaláricas de tumaco, Costa Pacífica Colombiana [Internet]. 1ª edición. Colombia: Universidad de Antioquia; 2005. Disponible en: <http://coleccion-de-libros.blogspot.com.es/2011/12/plantas-antimalaricas-de-tumaco-costa.html>

-Estrella E. Plantas medicinales amazónicas. Realidad y perspectiva.1era ed. Lima: TCA; 1995. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/25020038/PLANTAS-MEDICINALES-AMAZONICAS>

-Fernández de la Pradilla C. Plantas medicinales contre le paludisme. 1era ed. Barcelona. César Fernández de la Pradilla ; 1988.

-Gilbert B, Ferreira JL, Alves Ferreira L. Monografías de plantas medicinales brasileiras e aclimatadas. 1era ed. Río de Janeiro: Abifito; 2005

-Perea EJ. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica Vol. 2. 1era ed. Barcelona: Doyma; 1992

-Peters W, Pasvol G. Atlas de Medicina tropical y parasitología. 6ª ed. Madrid: Elviesier Mosby; 2008

Bases de datos y páginas web

- Asian flora: <http://www.asianflora.com/> [Consultado Mayo 2017]

-Encyclopedia of life: <http://www.eol.org/> [Consultado Mayo 2017]

- Vademecum: <http://www.vademecum.es/> [Consultado Abril 2017]

-West African Plants: <http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php> [Consultado Abril 2017]