

rdf

Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



SUMARIO

-
- 99 Editorial
-
- 101-113 El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias
Estanislao Beltrán Montalbán, M^º Concepción Navarro Moll
-
- 115-124 Actividad de un extracto de equinácea purpúrea frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7
Stephan Pleschka, Michael Stein, Roland Schoop, James B Hudson
-
- 127-131 A raíz de pelargónio
António Proença da Cunha, Odete Rodrigues Roque
-
- 133-145 Aspectos botánicos y farmacológicos del género *Sideritis*
Elena González Burgos, M^º Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Olga M. Palomino Ruiz-Poveda, M^º Emilia Carretero Accame
-
- 147-155 Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma
Marta Marín, Mireia Tomàs, Salvador Mañez
-
- 157-164 Grupo de medicina tradicional totonaca *Tuwan*. Su aporte a la atención de la salud en el municipio de Zozocolco de Hidalgo, Veracruz (México)
Cecilia Lorméndez López, Silvia del Amo Rodríguez
-
- 165-171 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez
-
- 173-174 Biblioteca
-
- 175-177 Reseña de congresos
-
- 178-179 Congresos, reuniones, actividades
-
- 181 Sociedad Española de Fitoterapia
-
- 182 Asociación Mexicana de Fitoterapia
-
- 183 Sociedad Chilena de Fitoterapia
-
- 184 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
-
- 185 Associação Brasileira de Fitoterapia
-
- 187 Instrucciones para los autores

Director editorial

Bernat Vanaclocha Vanaclocha

Editor científico

Salvador Cañigual Folcará

Consejo de redacción

Luis I. Bachiller Rodríguez
Sociedad Asturiana de Fitoterapia · Oviedo

Arnaldo L. Bandoni
Universidad de Buenos Aires · Argentina

Salvador Cañigual Folcará
Universidad de Barcelona

José Luis Fresquet Febrer
Universidad de Valencia

Juan I. Güenechea Salazar
Farmacéutico Comunitario · Bilbao

Mahabir P. Gupta
Universidad de Panamá

Antonio J. Lapa
Universidad Federal de Sao Paulo · Brasil

Ana Paula Martins
Universidade de Coimbra · SPFito · Portugal

Miguel Morales Segura
Universidad de Chile · Sochifito · Chile

M^a Concepción Navarro Moll
Universidad de Granada

Ester Risco Rodríguez
Universidad de Barcelona

Erika Rivera Arce
Asociación Mexicana de Fitoterapia · México

Diego Rivera Núñez
Universidad de Murcia

Ligia Salgueiro
Universidade de Coimbra · SPFito · Portugal

Antonio Carlos Siani
Fundação Oswaldo Cruz · ABRAFITO · Brasil

Bernat Vanaclocha Vanaclocha
Médico Fitoterapeuta · Carlet (Valencia)

Roser Vila Casanovas
Universidad de Barcelona

Francisco Zaragoza García
Universidad de Alcalá de Henares

Secretaría editorial, administración, publicidad

CITA Publicaciones y Documentación, S.L.
Na Jordana, 11
46240 Carlet (Valencia) · España
Tel.: 96 299 32 39
cita@fitoterapia.net · www.fitoterapia.net
www.medicina-naturista.net · www.homeopatia.net

Suscripciones

EDICIONES ROL
C/ Sepúlveda, 45-47, Esc. B, Entlo. 2^a
08015 Barcelona
Tel. 93 200 80 33 · Fax 93 200 27 62
rol@e-rol.es · www.e-rol.es

Diseño, maquetación e impresión

www.denou.com

Depósito legal V-490-2000 · ISSN 1576-0952

La Revista de Fitoterapia está indexada en el IME (Índice Médico Español), en Latindex, en la Base de Datos ICYT de Ciencia y Tecnología, en la Base de Datos IBECs (Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud), Ulrich's Periodicals Directory y EMBASE (Excerpta Medica Database).

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de esta publicación sin permiso de la editorial.

Los autores son los responsables de las opiniones vertidas en sus artículos.

La publicación de mensajes publicitarios no presuponé la conformidad de la editora con las informaciones ofrecidas, ni una recomendación de su uso frente a otros productos.

www.fitoterapia.net/revista/revista.php

99	Editorial
101-113	El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias O uso de isoflavonas para alívio dos sintomas vegetativos da menopausa: uma revisão das evidências The use of isoflavones for relief of the vegetative symptoms of menopause: a review of the evidence Estanislao Beltrán Montalbán, M ^a Concepción Navarro Moll
115-124	Actividad de un extracto de equinácea purpúrea frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7 Actividade de um extracto de equinácea purpurea contra os vírus da gripe H1N1, H5N1 e H7N7 Activity of an extract of purple cornflower against the influenza virus H1N1, H5N1 and H7N7 Stephan Pleschka, Michael Stein, Roland Schoop, James B Hudson
127-131	A raíz de pelargónio La raíz de pelargonio The pelargonium root António Proença da Cunha, Odete Rodrigues Roque
133-145	Aspectos botánicos y farmacológicos del género <i>Sideritis</i> Aspectos botânicos e farmacológicos do género <i>Sideritis</i> The genus <i>Sideritis</i> : botanical and pharmacological aspects Elena González Burgos, M ^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Olga M. Palomino Ruiz-Poveda, M ^a Emilia Carretero Accame
147-155	Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma Diterpenos em inflamação: as Labiadas como paradigma Diterpenes in inflammation: Labiatae as paradigm Marta Marín, Mireia Tomàs, Salvador Mániz
157-164	Grupo de medicina tradicional totonaca <i>Tuwan</i> . Su aporte a la atención de la salud en el municipio de Zozocolco de Hidalgo, Veracruz (México) Grupo de medicina tradicional Totonaca <i>Tuwan</i> . Sua contribuição para a saúde no município de Zozocolco Hidalgo, Veracruz (México) Group of Totonacan traditional medicine <i>Tuwan</i> . Its contribution to health care in the municipality of Zozocolco Hidalgo, Veracruz (Mexico) Cecilia Lorméndez López, Silvia del Amo Rodríguez
165-171	Hemeroteca Ester Risco Rodríguez
173-174	Biblioteca
175-177	Reseña de congresos
178-179	Congresos, reuniones, actividades
181	Sociedad Española de Fitoterapia
182	Asociación Mexicana de Fitoterapia
183	Sociedad Chilena de Fitoterapia
184	Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
185	Associação Brasileira de Fitoterapia
187	Instrucciones para los autores



FIGURA 1. *Sideritis hirsuta*. Foto: B. Vanaclocha.

Aspectos botánicos y farmacológicos del género *Sideritis*

Elena González Burgos

M^a Pilar Gómez-Serranillos
Cuadrado

Olga M. Palomino Ruiz-Poveda

M^a Emilia Carretero Accame *

Departamento de Farmacología.
Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.
Ciudad Universitaria s/n
28040 Madrid
meca@farm.ucm.es

* Autor para la correspondencia

Resumen

El género *Sideritis* L. abarca un conjunto de especies vegetales pertenecientes a la familia Lamiáceas ampliamente distribuidas por la región mediterránea, tanto europea y africana como asiática. Tradicionalmente se utilizan por sus propiedades antiinflamatorias, digestivas y antimicrobianas. Desde el punto de vista botánico, este género presenta dificultades en su clasificación debido a la tendencia a la hibridación entre sus numerosas especies. La parte utilizada en medicina tradicional es la sumidad florida, que contiene como principios activos más destacados flavonoides, terpenos y aceite esencial, siendo todos ellos responsables de sus actividades farmacológicas. Estudios recientes demuestran estas actividades y avalan tanto su uso tradicional como posibles nuevas aplicaciones terapéuticas.

Palabras clave

Sideritis, flavonoides, terpenos, aceite esencial, actividad farmacológica.

Aspectos Botánicos e farmacológicos do gênero *Sideritis*

Resumo

O gênero *Sideritis* L., compreende várias espécies de plantas pertencentes à família Lamiaceae que são amplamente distribuídos no Europeu, Africano e Asiático região do Mediterrâneo. Diversas espécies são usadas na medicina popular por causa de seu anti-inflamatórios, anti-úlceras e propriedades antimicrobianas. Do ponto de vista botânico, o *Sideritis* gênero tem sido difícil de classificar por causa da forte tendência de um número de espécies de hibridar. A parte utilizada na medicina tradicional são os tops de floração. Eles contêm flavonóides, terpenos e óleos essenciais que são responsáveis das atividades farmacológicas. Estudos recentes comprovam essas atividades que demonstram o seu uso tradicional e também el interes em novas aplicaciones terapêuticas.

Palavras chave

Sideritis, flavonóides, terpenos, óleos essenciais, atividade farmacológica.

The genus *Sideritis*: botanical and pharmacological aspects

Abstract

The genus *Sideritis* L., comprises several plant species belonging to the *Lamiaceae* family that are widely distributed in the European, African and Asiatic Mediterranean region. Several species are used in folk medicine because of its anti-inflammatory, anti-ulcer and antimicrobial properties. From the botanical point of view, the genus *Sideritis* has been difficult to classify because of the strong tendency of a number of species to hybridize. The part used in traditional medicine are the flowering tops. They contain flavonoids, terpenes and essential oil that are responsible of the pharmacological activities. Recent studies prove these activities that support both their traditional uses and their potential new therapeutic applications.

Keywords

Sideritis, flavonoids, terpenes, essential oil, pharmacological activity.

Introducción

El género *Sideritis* L., perteneciente a la familia Lamiáceas, comprende aproximadamente 150 especies distribuidas por la vertiente mediterránea europea, africana y parte de la asiática, extendiéndose desde las islas Canarias y Madeira hasta el Cáucaso ^(1, 2) (FIGURA 2).

El término *Sideritis* viene ya recogido en la obra escrita por Dioscórides (siglo I) *De Materia Médica*. Deriva del griego *sideros*, hierro y probablemente deba su nombre al uso dado en la antigüedad a todas las plantas vulnerarias capaces de curar heridas producidas por armas férreas, *sideros*, por lo que vino a identificarse el arma que produce la herida con el remedio ⁽³⁾.

Algunas especies de este género son conocidas popularmente en España como "rabo de gato" o "zahareña" ⁽⁴⁾. En Turquía y en Grecia, donde se utilizan tradicionalmente para preparar infusiones, reciben el popularmente nombres que significan "té de montaña", aludiendo a su localización geográfica en pendientes elevadas rocosas. La infusión, preparada a partir de las partes aéreas de la planta, se utiliza contra trastornos gastrointestinales como dolor de estómago, indigestión y flatulencia; también para tratar los síntomas del resfriado común incluyendo fiebre,

gripe, dolor de garganta y bronquitis, así como tónico y diurético ^(2, 5). Pardo de Santayana *et al.*, en un estudio realizado sobre plantas conocidas como "té" en España recoge la especie *Sideritis hyssopifolia* L. que es utilizada en el norte de la Península Ibérica para preparar una infusión conocida como té de monte, de roca o amarillo, y que se emplea como digestivo y para el tratamiento del dolor de estómago ⁽⁶⁾.

Descripción botánica

El género *Sideritis* está constituido por plantas herbáceas o pequeños arbustos anuales o perennes. Son plantas inodoras, aromáticas o malolientes, que crecen en tierras calizas, preferentemente en los espacios abiertos y soleados de montes y colinas, adaptadas a condiciones de sequía. Presentan hojas enteras o dentadas, glabras o cubiertas de pelos tectores, glandulares o eglandulares. Sus flores son generalmente amarillas y en ocasiones pueden ser blancas o rojas. La corola es bilabiada con 4 estambres didínamos. El cáliz tubuloso-campanulado, se caracteriza por la presencia de un anillo continuo de pelos en su garganta (carpostegio), de suma importancia en la sistemática botánica de estas plantas.

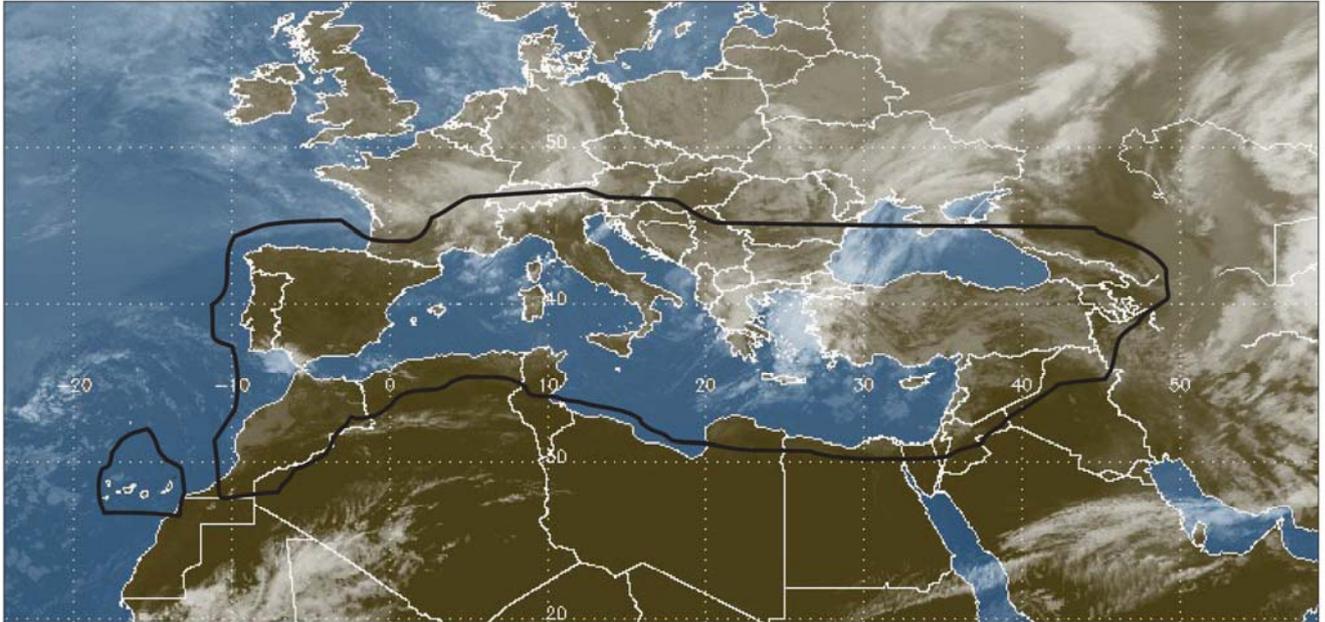


FIGURA 2. Distribución del género *Sideritis*. El subgénero *Marrubiastrum*, endémico de las Islas Canarias y Madeira, está representado por 24 especies perennes, mientras que el subgénero *Sideritis* contiene unas 125 especies perennes y anuales con una distribución Mediterránea, Balcánica, Euroasiática y Oriente Medio. (Imagen tomada de Satélites Meteosat Europa (www.meteored.com)).

Es un género complejo desde el punto de vista taxonómico debido principalmente a la gran tendencia a la hibridación entre las diferentes especies, así como a la multitud de ecotipos resultantes de la adaptación a las variadas condiciones ecológicas⁽⁷⁾. En la TABLA 1 se muestra la clasificación botánica del género *Sideritis*. Este género se divide en dos subgéneros, *Sideritis* y *Marrubiastrum*, con varias secciones cada uno de ellos, en las cuáles se agrupan las diferentes especies de *Sideritis* atendiendo a su localización geográfica y a caracteres morfológicos propios. En el subgénero *Sideritis* se incluyen las especies continentales, aproximadamente unas 125, mientras que al subgénero *Marrubiastrum* pertenecen las especies de la región Macaronésica (24 especies).

Debido a la facilidad de hibridación entre especies, anteriormente mencionada, la determinación de la composición química de cada una de ellas puede ser un factor clave en su clasificación botánica. Entre sus diferentes constituyentes, los terpenos y los flavonoides se consideran los marcadores quimitaxonómicos dentro de este género⁽⁷⁻¹⁰⁾. Así por ejemplo, durante años *S. almeriensis* Pau y *S. pusilla* ssp. *almeriensis* (Pau) Malagarriga, se han considerado como sinónimos. Sin embargo, el análisis de la composición química de las mismas reveló claras diferencias

tanto cualitativas como cuantitativas en el contenido de flavonoides: la primera contiene flavonoides como sideritoflavona y xantomicrool, mientras que la segunda es rica en isoscutelareína-7-glucósido y desmetilnobiletina, lo que condujo a su definición como especie⁽¹¹⁾.

Otro aspecto botánico a destacar es el amplio número de especies endémicas que presenta este género. En la Península Ibérica e Islas Baleares, de las 49 especies que viven en esta región, 36 son endémicas. En las Islas Canarias es uno de los géneros con mayor grado de endemidad y diversidad; está representado por 19 especies endémicas entre las cuáles se encuentran *S. canariensis* L. (comúnmente conocida como "siderítide"), *S. candicans* Aiton ("chagorro o chachorra"), *S. dasygnaphala* (Webb et Berth) Clos ("salvia blanca" o "salvia de cumbre") y *S. gomeraea* De Noé ex Bolle ("tajora")^(12,13). En Turquía, de las 45 especies de *Sideritis* presentes en el país, 34 son endémicas⁽¹⁴⁾ y en Marruecos, 16 de las aproximadamente 25⁽¹⁵⁾.

Composición química

El género *Sideritis* es rico en aceites esenciales, terpenos y flavonoides, siendo éstos los principales grupos de compuestos responsables de las diferentes actividades farmacológicas evaluadas. También se ha descrito la presencia

de otros componentes como heterósidos feniletanoides, cumarinas, esteroleos e iridoides ^(16,17).

Aceites esenciales

El análisis de la composición química del aceite esencial obtenido a partir de las partes aéreas muestra claras diferencias cualitativas y cuantitativas entre las diferentes

especies estudiadas. En general contienen hidrocarburos monoterpénicos, derivados oxigenados de los mismos e hidrocarburos sesquiterpénicos, pudiéndose establecer una relación entre los componentes del aceite esencial y la localización geográfica de las especies analizadas. Así, en la mayoría de las especies que crecen en Turquía y en Grecia, predominan los hidrocarburos monoterpénicos como α y β -pineno ^(5,18), sin embargo las especies españolas contienen mayor proporción de derivados oxigenados monoterpénicos y, en especial, sesquiterpénicos ⁽¹⁹⁾.

Flavonoides

Los flavonoides presentes en *Sideritis* corresponden mayoritariamente al tipo flavonas; se encuentran tanto como aglicones libres (TABLA 2) como en su forma heterosídica. En estas últimas, lo más frecuente es encontrar el azúcar unido al grupo hidroxilo de la posición 7, si bien, también puede unirse en posición 8, como es el caso de la hipolaeatina-8-glucósido, principal flavonoide de *S. mugronensis* Borja ⁽²⁰⁾. En la región Macaronésica se han identificado también aglicones de flavonoides con estructura de tipo flavanona ⁽⁶⁾.

Los diversos estudios sobre flavonoides establecen, igual que para los aceites esenciales, una correlación entre la estructura del flavonoide y la localización geográfica de la especie. Mientras que en las especies mediterráneas predominan las flavonas 5,6,7,8-tetraoxigenadas como la sideritoflavona o el xantomicro, en las especies macaronésicas abundan las flavonas 5,6,7-trioxigenadas como la cirsimaritina ⁽⁸⁾.

En cuanto a su distribución tisular y organográfica, los heterósidos se acumulan preferentemente en las vacuolas mientras que los aglicones de flavonoides metilados se almacenan en la superficie de las hojas y del tallo ⁽²¹⁾.

Terpenos

En las diferentes especies de *Sideritis* se han identificado terpenos de tipo monoterpeno como el 1,8-cineol, limoneno, timol y carvacrol; sesquiterpenos entre los que cabe destacar el bisabolol (monocíclico) y el cariofileno (triccíclico) (todos ellos componentes de aceites esenciales) y diterpenos, siendo estos últimos el grupo mayoritario de terpenos identificados.

En cuanto a la correlación entre el tipo de estructura y la distribución geográfica, al igual que los sucedido con otros grupos químicos, se ha podido determinar que las especies que crecen en el Mediterráneo Occidental y en la región

Reino	Plantae
Subreino	Tracheobionta
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Lamiales
Familia	Lamiaceae
Subfamilia	Lamioideae
Género	<i>Sideritis</i>
Subgéneros	
<i>Sideritis</i>	<i>Marrubiastrum</i>
Secciones perennes - Sección <i>Sideritis</i> . Región Mediterránea Occidental, especialmente en la Península Ibérica y en el Norte de África (Marruecos, Argelia). - Sección <i>Empedoclea</i> . Mediterráneo oriental (Grecia y Turquía) y Oriente Medio (Siria, Israel, Irak, Líbano y Palestina). Secciones anuales - Sección <i>Hesiodia</i> . Europa Mediterránea y Balcanes. Incluye únicamente la especie <i>S. montana</i> L. - Sección <i>Burgsdorfia</i> . Región Mediterránea. Sólo encontramos las especies <i>S. romana</i> L. con sus dos variedades, var. <i>romana</i> y var. <i>lazaе</i> y la especie <i>S. cossoniana</i> Ball.	Endémicas de la región Macaronésica. Secciones perennes - Sección <i>Empedocleopsis</i> - Sección <i>Marrubiastrum</i> - Sección <i>Creticae</i>

TABLA 1. Clasificación botánica del género *Sideritis*.

Macaronésica presentan un contenido en diterpenos con gran variedad estructural (tipo *ent*-kaureno, labdano, atisano, beyerano, traquilobano y rosano), mientras que en las especies del Mediterráneo Oriental predominan fundamentalmente diterpenos tipo *ent*-kaureno (TABLA 2) ^(22,23).

Actividad farmacológica

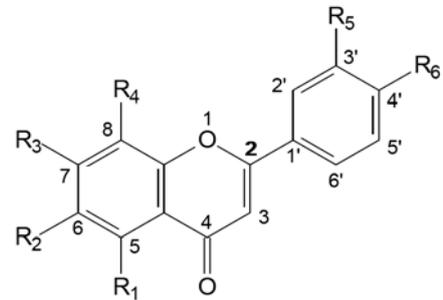
Son numerosos los estudios llevados a cabo para evaluar la actividad farmacológica de extractos y principios activos aislados de distintas especies de *Sideritis*, con el fin tanto de confirmar sus usos tradicionales, como de buscar nuevas indicaciones terapéuticas y determinar el posible mecanismo de acción. Se considera que los principales grupos responsables de su actividad farmacológica son los terpenos, los flavonoides y los aceites esenciales. En medicina tradicional, los órganos aéreos de estas especies se han utilizado principalmente por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, digestivas y antimicrobianas. Recientemente se han evaluado otras actividades como antirreumática, analgésica, citotóxica, repelente de insectos, etc. En la TABLA 2 se muestra un resumen de las principales actividades evaluadas en el género.

Se encuentran comercializados preparados para uso interno en forma de infusión, extracto fluido o tintura, así como presentaciones para uso tópico que se aplican en forma de loción, compresas o baños oculares.

Actividad antiulcerosa

Las infusiones de diversas especies de *Sideritis* se han utilizado en medicina popular para aliviar los síntomas gástricos como el dolor de estómago o la flatulencia. La administración oral de extractos de *S. funkiana* Wilk. ssp. *funkiana*, *S. hirsuta* L., *S. incana* L. var. *virgata* (Desf) Font Quer y *S. caeserae* Duman, Aytac et Baser, induce una actividad antiulcerosa significativa en diversos modelos de úlcera experimental en roedores (úlceras por etanol, indometacina o estrés hipotérmico). Sin embargo, son necesarios estudios que analicen en profundidad los compuestos responsables de esta actividad ^(24,25). El aceite esencial de *S. italica* Greuter et Burdel también actúa como antiulceroso, ya que ejerce un potente efecto inhibitorio dosis-dependiente a una concentración entre 5 y 25 µg/ml frente a *Helicobacter pylori*, responsable de la mayoría de las úlceras gástricas ⁽²⁶⁾.

En cuanto al estudio de compuestos aislados, se ha evaluado la actividad antiulcerosa del hipolaetina-8-glucósido. Así mismo se ha podido determinar que su actividad se



Flavona	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Luteolina	OH	H	OH	H	OH	OH
Hipolaetina	OH	H	OH	OH	OH	OH
Isoscutelareina	OH	H	OH	OH	H	OH
Apigenina	OH	H	OH	H	H	OH
Crisoeriol	OH	H	OH	H	OCH ₃	OH
Cirsiliol	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OH
Sideritoflavona	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH
Cirsimaritina	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH
Cirsilineol	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH
Xantomicrol	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OH
Desmetilnobiletina	OH	OCH ₃				

FIGURA 3. Principales flavonoides con estructura de tipo flavona identificados en el género *Sideritis*.

debe a un efecto citoprotector mediado por prostaglandinas y asociado a un incremento en la producción del mucus gástrico, al aumentar el contenido del ácido siálico, constituyente principal de las glicoproteínas del mucus. A esta actividad citoprotectora de hipolaetina-8-glucósido se suma un moderado efecto antisecretor relacionado con una disminución de la acidez y de la secreción de pepsina. A nivel estructural se ha sugerido que su actividad antiulcerosa se debe a la presencia de un grupo pirocatecol en las posiciones 3'-4' ⁽²⁷⁾.

Actividad antimicrobiana

Las propiedades antibacterianas y antifúngicas de las especies del género *Sideritis* son debidas principalmente a su contenido en aceite esencial y en terpenos. El aceite esencial obtenido de distintas especies presenta una gran diversidad de componentes, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, lo que justifica el amplio espectro de actuación demostrado frente a bacterias patógenas Gram (+) y Gram (-), así como frente a hongos patógenos como *Candida albicans*. En el caso de las especies griegas *S. sipylea* Boiss y *S. syriaca* L. ssp. *syriaca*, su actividad antifúngica y antibacteriana es de amplio espectro y se atribuye a la presencia mayoritaria de α -pineno y carvacrol⁽⁵⁾.

El aceite esencial obtenido a partir de *S. javalambrensis* Pau, *S. leucantha* Cav., *S. mugronensis* Borja, *S. tragoriganum* Lag., *S. angustifolia* Lag. y *S. funkiana* Willk., especies endémicas españolas, presenta actividad frente a bacterias Gram (+) y frente a *C. albicans*. Destaca la actividad del aceite esencial de *S. tragoriganum* Lag. y *S. angustifolia* Lag. frente a *Mycobacterium phlei*. Todos estos aceites esenciales contienen alcoholes sesquiterpénicos y trazas de los monoterpenos fenólicos timol y carvacrol⁽²⁸⁾.

En el caso del aceite esencial de *S. italica* Greuter et Burdet, su actividad antibacteriana es mayor frente a bacterias Gram (-) que frente a bacterias Gram (+), destacando especialmente su actividad frente al patógeno oportunista *Pseudomonas aeruginosa*. Limoneno, pineno y alcanfor, principales constituyentes del aceite de esta especie, parecen ser responsables de la misma⁽²⁶⁾.

Se han realizado estudios sobre la actividad antimicrobiana con diterpenos aislados con estructura tipo *ent*-beyerico

como el 1-acetiljativatriol (*S. pusilla* (Lange) Pau) y el isopusillatriol (*S. pusilla* (Lange) Pau ssp. *flavovirens* (Rouy) Malagarriaga), así como con estructura tipo *ent*-kaureno como el foliol (*S. granatensis* (Pau) Font Quer) y el epicandiciol (*S. sipylea* Boiss). Todos ellos muestran actividad antibacteriana selectiva frente a bacterias Gram (+). La relación estructura-actividad establecida por los autores de estos estudios revela que la mayor actividad se ejerce por diterpenos con grupos 1,3-diólicos, en los cuáles, la presencia de un tercer hidroxilo disminuye su actividad de forma significativa^(1,13,29,30).

Actividad antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria es uno de los usos atribuidos al género *Sideritis* más destacados en la medicina tradicional^(24, 31, 32). Son muchos los estudios llevados a cabo para evaluar la actividad antiinflamatoria en procesos agudos y crónicos, *in vivo* e *in vitro*, realizados principalmente con extractos o compuestos aislados. Esta actividad antiinflamatoria se atribuye principalmente a los flavonoides y diterpenos, aunque también se han realizado estudios exitosos con fracciones de lípidos y esteroides.

Son diversos los modelos de inflamación *in vivo* utilizados para la evaluación de nuevos agentes antiinflamatorios, de todos ellos los más empleados en la evaluación del género *Sideritis* son el edema inducido por el éster de forbol TPA (13-acetato de 12-tetradecanoil forbol) en la oreja de ratón y el inducido por la carragenina en la pata de ratón o rata.

La administración oral de la fracción clorofórmica obtenida a partir de los órganos aéreos de las especies endémicas de las Islas Canarias *S. candicans* Ait. var. *eriocephala* Webb y *S. canariensis* L. var. *pannosa* Christ., induce una

Compuesto	Estructura	Especie *	Actividad (Referencia)
Flavonoides			
5-O-demetilnobiletina	Metoxiflavona	<i>S. tragoriganum</i> Lag. <i>S. mugronensis</i> Borja	Antiinflamatoria ⁽⁵⁴⁾ Antioxidante ⁽⁶⁴⁾
8-metoxicirsilineol	Metoxiflavona	<i>S. leucantha</i> Cav. <i>S. javalambrensis</i> Pau	Antiinflamatoria ⁽⁵²⁾ Antioxidante ⁽⁶⁴⁾
Cirsilaritina	Metoxiflavona	<i>S. javalambrensis</i> Pau	Antioxidante ⁽⁶⁴⁾

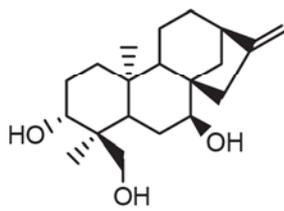
TABLA 2. Actividades farmacológicas de los principales grupos de principios activos del género *Sideritis*.

* Especie(s) de *Sideritis* a partir de la(s) que se han aislado los compuestos estudiados. Las especies se citan de acuerdo con la nomenclatura empleada en los trabajos de referencia. En la Flora Iberica se considera que *Sideritis angustifolia*, *S. funkiana* y *S. mugronensis* son sinónimos de *S. tragoriganum*; *S. foetens* es sinónimo de *S. lasiantha*; *S. javalambrensis* y *S. linearifolia* son sinónimos de *S. pungens*⁽⁷⁰⁾.

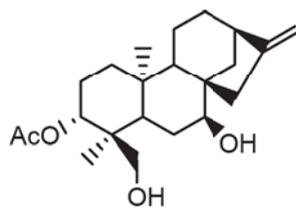
Compuesto	Estructura	Especie *	Actividad (Referencia)
Cirsiliol	Metoxiflavona	<i>S. leucantha</i> Cav.	Antiinflamatoria ^(52, 53)
Gardenina D	Metoxiflavona	<i>S. mugronensis</i> Borja	Antioxidante ⁽⁶⁴⁾
Hipolaetina-8-glucósido	Heterósido de flavona metoxilada	<i>S. mugronensis</i> Borja <i>S. leucantha</i> Cav	Antiulcerosa ⁽²⁷⁾ Antiinflamatoria ^(48, 49, 50, 53)
Ozturkósido C	Heterósido de flavona acetilada	<i>S. ozturkii</i> Aytac et Aksoy	Antiinflamatoria ⁽⁵¹⁾
Sideritoflavona	Metoxiflavona	<i>S. leucantha</i> Cav. <i>S. javalambrensis</i> Pau	Antiinflamatoria ^(54, 53) Antioxidante ⁽⁶⁴⁾
Xantomicrol	Metoxiflavona	<i>S. leucantha</i> Cav.	Antiinflamatoria ⁽⁵²⁾
Terpenos			
1-Acetiljativatriol	Beyerano	<i>S. pusilla</i> (Lange) Pau	Antibacteriana Gram + ⁽²⁹⁾
Andalusol	Labdano	<i>S. foetens</i> Clem.	Antiinflamatoria ^(44, 46)
Borjatriol	Labdano	<i>S. mugronensis</i> Borja	Antiinflamatoria ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾
Ent-13-epi-12 α -acetoxymanoil óxido	Labdano	<i>S. javalambrensis</i> Pau	Antiinflamatoria ^(41, 42)
Ent-16-hidroxi-13-epimanolil óxido	Labdano	<i>S. javalambrensis</i> Pau	Antiinflamatoria ^(35,36)
Ent-8 α -hidroxi- λ -13(16),14-dieno	Labdano	<i>S. javalambrensis</i> Pau	Antiinflamatoria ^(44, 45)
Epicandicandiol	Kaureno	<i>S. sipylea</i> Boiss.	Antibacteriana Gram + ⁽¹⁾
Foliol	Kaureno	<i>S. granatensis</i> (Pau) Font Quer <i>S. linearifolia</i> Lam.	Antibacteriana Gram + ⁽³⁰⁾ Antiinflamatoria ⁽⁴⁵⁾
Isopusillatriol	Beyerano	<i>S. pusilla</i> (Lange) Pau ssp. <i>flavovirens</i> (Rouy) Malagarriaga	Antibacteriana Gram + ⁽³⁰⁾
Lagascatriol	Rosano	<i>S. angustifolia</i> Lag.	Antiinflamatoria ⁽⁴³⁾
Linearol	Labdano	<i>S. linearifolia</i> Lam.	Antiinflamatoria ⁽⁴⁵⁾
Sideroxol	Kaureno	<i>S. akmanii</i> Aytaç, Ekici et Dönmez <i>S. rubriflora</i> Hub-Mor	Repelente de insectos ⁽⁶⁷⁾
Aceites esenciales			
		<i>S. perfoliata</i> L.	Citotóxica ⁽⁶⁸⁾
		<i>S. italica</i> Greuter et Burdet	Antiulcerosa ⁽²⁶⁾ Antibacteriana ⁽²⁶⁾
		<i>S. sipylea</i> Boiss. <i>S. syriaca</i> L. ssp. <i>syriaca</i>	Antifúngica ⁽²⁵⁾ Antibacteriana ⁽²⁵⁾
		<i>S. javalambrensis</i> Pau <i>S. leucantha</i> Cav. <i>S. mugronensis</i> Borja <i>S. tragoriganum</i> Lag. <i>S. angustifolia</i> Lag. <i>S. funkiana</i> Willk.	Antibacteriana Gram + ⁽²⁸⁾ Antifúngica (<i>Candida albicans</i>) ⁽²⁸⁾

 TABLA 2 (CONTINUACIÓN). Actividades farmacológicas de los principales grupos de principios activos del género *Sideritis*.

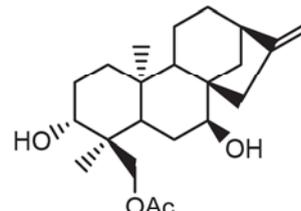
Estructura tipo Kaureno



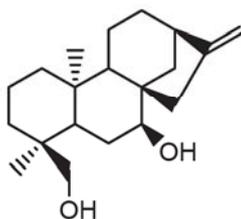
Foliol



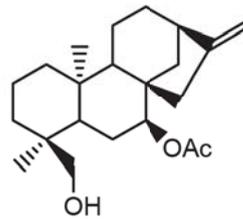
Sidol



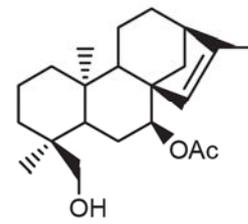
Linearol



Epicandicandiol

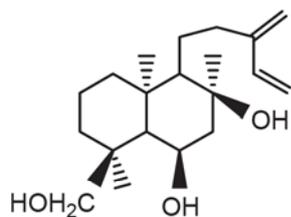


Eubol

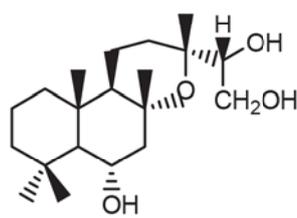


Siderol

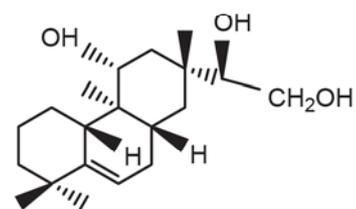
Estructura tipo Labdano



Andalusol



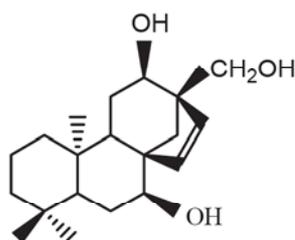
Borjatriol



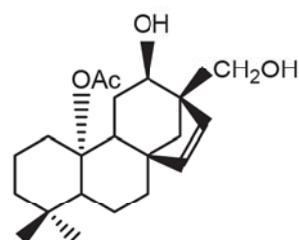
Lagascatriol

Estructura tipo Rosano

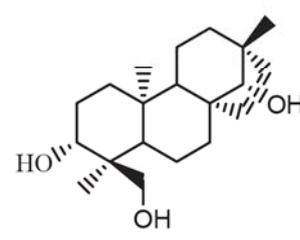
Estructura tipo Beyerano



Conchitriol



1-Acetiljativatriol



Isopusillatriol

FIGURA 4. Principales diterpenos aislados del género *Sideritis*.

actividad antiinflamatoria moderada a nivel de la primera fase del edema inducido por carragenina en ratón. Además, la aplicación tópica del extracto etanólico y de la fracción clorofórmica de ambas especies, inhibe de manera significativa la formación del edema inducido por TPA, no siendo los resultados obtenidos en ningún caso superiores a los de las drogas de referencia, dexametasona y beta-metasona. Estudios fitoquímicos atribuyen esta actividad antiinflamatoria a la presencia de fitoesteroles y terpenos, fundamentalmente de tipo diterpeno ^(33,34).

Por otro lado, la administración oral del extracto hexánico preparado a partir de las partes aéreas de *S. javalambrensis* Pau y de compuestos aislados del mismo, como el diterpeno *ent*-16-hidroxi-13-epimanolil-óxido, una mezcla de ésteres de tirosol con ácidos grasos y una fracción lipídica, manifiesta actividad antiinflamatoria en el edema inducido por carragenina en ratón ^(35,36).

Además, la administración tópica de la fracción lipídica reduce de manera significativa la formación del edema inducido por TPA, lo que se asocia a una reducción en la infiltración de neutrófilos en los tejidos inflamados. Estudios en profundidad realizados *in vitro* para conocer el mecanismo de acción de esta fracción, muestran que inhibe de manera dosis-dependiente la liberación de histamina, de óxido nítrico (NO) y del enzima β -glucuronidasa, sin afectar a la liberación del anión superóxido ⁽³⁶⁾.

Los diferentes estudios realizados en los últimos años con compuestos aislados se dirigen principalmente a determinar la actuación de los mismos sobre las diferentes etapas del proceso inflamatorio.

El diterpeno borjatriol presenta una actividad antiinflamatoria significativa en diferentes modelos de inflamación, como la artritis o el edema inducido por nistatina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Los diterpenos *ent*-13-epi-12 α -acetoxi-manoil óxido (manoil óxido F1) y *ent*-8 α -hidroxi- λ -13(16),14-dieno (labdano F2), actúan inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico, aunque con menor potencia que el fármaco de referencia, la indometacina ⁽⁴¹⁾. Se postula que interactúan sobre el sistema eicosanoide, a nivel de la fosfolipasa, pero sin interferir con las especies reactivas de oxígeno ni con las funciones de los leucocitos ⁽⁴²⁾.

El lagascatriol, un diterpeno rosano (*S. angustifolia* Lag.) induce su acción a nivel de la vía de la ciclooxigenasa; produce una disminución en la producción de PGE₂ en macrófagos peritoneales estimulados con el ionóforo de calcio A23187, por inhibición del enzima COX-1 ⁽⁴³⁾.

Además, otros estudios *in vitro* realizados sobre macrófagos han demostrado que algunos diterpenos inhiben la liberación del mediador químico NO. Es el caso del andalusol, aislado a partir *S. foetens* Clem., así como los diterpenos de tipo kaurano, foliol y linearol (identificados en *S. linearifolia* Lam.), los cuales disminuyen la liberación de NO en macrófagos al inhibir la expresión del enzima NOS-2 por bloqueo de la activación del factor NF- κ B. Se ha comprobado también que el andalusol puede actuar a nivel de los mastocitos, impidiendo la liberación de histamina ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

Entre los flavonoides estudiados destaca el hipolaetina-8-glucósido, el cuál ejerce un potente efecto inhibitorio en la fase aguda del edema inducido por carragenina ^(48,49). Estudios *in vitro* llevados a cabo sobre neutrófilos peritoneales de rata demostraron que este efecto antiinflamatorio se debe, al menos en parte, a una inhibición selectiva del enzima 5-lipoxigenasa, principal responsable de la síntesis de leucotrienos ⁽⁵⁰⁾.

El ozturkosido C, aislado a partir de un extracto acetónico de las partes aéreas de *S. ozturkii* Aytac et Aksoy, produce una marcada actividad antiinflamatoria, sin inducir daño a nivel gástrico. Este compuesto presenta una estructura similar a hipolaetina-8-glucósido, pero sería conveniente realizar estudios en profundidad que permitan elucidar su mecanismo de acción en los procesos inflamatorios ⁽⁵¹⁾.

Flavonoides como sideritoflavona, cirsililol y 8-metoxicirsilioneol (*S. leucantha* Cav.) e hipolaetina-8-glucósido, inhiben el enzima 12-lipoxigenasa, partícipe del metabolismo del ácido araquidónico, *in vitro*; por su parte, el xantomicrol resulta ser un inhibidor leve de la ciclooxigenasa ⁽⁵²⁾. Sin embargo, resultados posteriores sobre estudios *in vivo*, no confirman la inhibición en la formación de eicosanoides con la potencia y la selectividad que cabría esperar tras los resultados observados *in vitro* ⁽⁵³⁾.

Se ha demostrado que las formas heterosídicas inhiben la actividad enzimática 5-lipoxigenasa y 12-lipoxigenasa en menor proporción que sus correspondientes aglicones. La actividad de los flavonoides se atribuye a la presencia de un grupo catecol en las posiciones 3',4' del anillo B. La presencia de grupos hidroxilo en otras posiciones aumenta la selectividad frente a ciclooxigenasa ^(46,52). Sin embargo, este hecho no se puede generalizar, ya que la polimetoxiflavona 5-*O*-demetilnobiletina, carente de grupo catecol e identificada en *S. tragoriganum* Lag. y *S. mugronensis* Borja, ejerce un efecto antiinflamatorio potente *in vivo* al reducir la formación del edema y la infiltración leucocita-



FIGURA 5. *Sideritis hyssopifolia*. Foto: B. Vanaclocha.

ria. Esta actividad se debe a su capacidad de disminuir la producción de LTB_4 en neutrófilos por inhibición directa de la 5-lipoxigenasa⁽⁵⁴⁾.

Además de los estudios realizados con diterpenos y flavonoides aislados, destacan aquellos llevados a cabo con heterósidos de fenilpropánoides y esteroides.

Los compuestos verbascósido, leucosceptósido A, martinósido y lavandulifoliósido, derivados fenilpropánicos, obtenidos de diferentes especies de *Sideritis*⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾, presentan una marcada actividad antiinflamatoria, aunque menor que la ejercida por los heterósidos flavónicos⁽⁵⁵⁾.

Los esteroides, campesterol, estigmasterol y β -sitosterol, aislados a partir del extracto acetónico de *S. foetens* Clem., disminuyen el edema y la infiltración de leucocitos en modelos *in vivo*. En ensayos *in vitro* se ha comprobado que actúan inhibiendo la liberación del enzima lisosomal β -glucuronidasa y la de radicales libres en leucocitos,

mientras que el andalusol ejerce su acción sobre los mastocitos, impidiendo la liberación de la histamina⁽⁴⁷⁾.

Actividad antioxidante

La actividad antioxidante demostrada para un gran número de especies del género *Sideritis* se atribuye fundamentalmente a su elevado contenido en compuestos fenólicos, habiéndose realizado la mayoría de los estudios con flavonoides⁽⁵⁸⁻⁶²⁾.

Diversos heterósidos flavónicos presentes en *S. javalambrensis* Pau, inhiben la peroxidación lipídica, efecto que se relaciona con la capacidad de estos compuestos para actuar como captadores del anión superóxido. Los flavonoides que han demostrado mayor potencia en este campo han sido aquellos con un grupo catecol libre en las posiciones 3'-4' o 7'-8'⁽⁶³⁾.

Huguet *et al.* han demostrado la capacidad captadora frente al anión superóxido de las polimetoxiflavonas 5-O-demetilnobiletina y gardenina D (*S. mugronensis* Borja) y circilaritina, 8-metoxicircilineol y sideritoflavona (*S. javalambrensis* Pau)⁽⁶⁴⁾.

Además de los estudios mencionados que confirman la actividad antioxidante de flavonoides aislados del género *Sideritis*, destaca la actividad inhibitoria de la peroxidación lipídica del diterpeno 7-epi-candiciol, aislado a partir de *S. arguta* Boiss. *et Helar.*⁽⁶⁵⁾, así como la capacidad antioxidante de heterósidos fenilpropánicos de *Sideritis perfoliata* L. ssp. *perfoliata*. Esta acción se ha evaluado mediante ensayos *in vitro* entre los que se incluyen la capacidad captadora del radical estable DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) y la inhibición, tanto de la peroxidación lipídica, como de la lipoxigenasa. Todos los heterósidos fenilpropánicos estudiados (verbascósido, martinósido, lavandulifoliósido y leucosceptósido A), mostraron una actividad captadora (DPPH) significativa atribuida a los grupos cafeoil y o-dihidroxifenilo. Destaca el verbascósido por su elevada capacidad de inhibición de la peroxidación lipídica, incluso superior a la del compuesto de referencia, Trolox. Frente a lipoxigenasa, el martinósido es el componente más activo, seguido de lavandulifoliósido, verbascósido y leucosceptósido A; los cuatro presentan una actividad superior a los flavonoides utilizados en el estudio⁽⁴¹⁾.

Otras actividades

- *Actividad anti-VIH.* Recientemente se ha evaluado la actividad anti-VIH del diterpeno *ent*-kaureno lineol y de derivados semisintéticos del mismo, observándose que estos



FIGURA 6. *Sideritis tragoriganum*. Foto: B. Vanaclocha.

últimos son capaces de inhibir la replicación del virus. La presencia de sustituyentes tipo éster en las posiciones C-3 y C-7 resulta fundamental para la actividad anti-VIH⁽⁶⁶⁾.

- **Actividad citotóxica.** El aceite esencial obtenido de las hojas de *S. perfoliata* L., rico en *trans*-cariofileno (sesquiterpeno), muestra actividad citotóxica frente a las líneas celulares de melanoma amelanótico y adenocarcinoma renal⁽⁶⁸⁾.

- **Actividad analgésica.** Un extracto obtenido con éter de petróleo a partir de los órganos aéreos de *S. taurica* Stephan *ex* Wild, produce una marcada actividad analgésica tras su administración oral, similar a la producida por ácido acetilsalicílico⁽⁶⁹⁾. Así mismo, diversas fracciones obtenidas de *S. candicans* Ait. var. *eriocephala* Webb, inducen efecto analgésico, siendo la fracción clorofórmica la más activa; su potencia de actividad es incluso superior a la de los fármacos utilizados como referencia (indometacina, ibuprofeno y ácido acetilsalicílico)⁽³⁴⁾.

- **Actividad repelente de insectos.** El diterpeno sideroxol, aislado a partir de *S. akmanii* Aytaç, Ekici *et* Dönmez y *S. rubriflora* Hub.-Mor., presenta actividad repelente de insectos significativa frente a *Spodoptera frugiperda* ("gusano cogollero"), que ataca principalmente a los cultivos de maíz y arroz. Esta actividad se atribuye a la presencia de un grupo epóxido, ausente en el resto de diterpenos *ent*-kaurenos evaluados en el estudio⁽⁶⁷⁾.

Conclusión

Los diferentes estudios farmacológicos llevados a cabo permiten confirmar el uso tradicional de especies de *Sideritis* como antimicrobiano, antiinflamatorio y digestivo. En muchos casos se han podido determinar los principios activos responsables de dicha actividad, en su mayoría flavonoides y diterpenos, habiéndose establecido en muchos casos su mecanismo de acción. Además, se han evaluado nuevas actividades, obteniéndose resultados positivos como anti-VIH, citotóxico o repelente de insectos.

El elevado número de especies de *Sideritis* existentes, unido a la cantidad de compuestos aislados, muchos de ellos con actividad farmacológica demostrada, justifican la necesidad e importancia de profundizar en el estudio tanto botánico como farmacológico del género.

Referencias bibliográficas

- Loğoğlu E, Arslan S, Öktemer A, Şakiyan I. Biological activities of some natural compounds from *Sideritis sipylea* Boiss. *Phytother Res* 2006; 20(4): 294-297.
- Küpeli E, Şahin F, Yeşilada E, Çaliş İ, Ezer N. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity evaluation of phenolic compounds from *Sideritis stricta*. *Z Naturforsch* 2007; 62(7-8): 519-525.
- Font Quer P. *Plantas Medicinales, el Dioscórides Renovado*. Barcelona: Península, 1999.
- Rios JL, Jiménez FJ, Villar A. Essential oil from *Sideritis funkiana*. *Planta Med* 1986; 52(6): 531-532.
- Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Chinou I.B, Mitakou S. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of five taxa of *Sideritis* from Greece. *J Agric Food Chem* 2001; 49(2): 811-815.
- Pardo de Santayana M, Blanco E, Morales R. Plants known as té in Spain: an ethno-pharmaco-botanical review. *J Ethnopharmacol* 2005; 98(1-2): 1-19.
- Tomás-Barberán FA, Ferreres F, Tomás-Lorente F, Rivera-Nunez D, Obon-de-Castro CA. Chemotaxonomical study of some Portuguese *Sideritis* species. *Biochem Systemat Ecol* 1990; 18(4): 245-249.
- Gil MI, Ferreres F, Marrero, A, Tomás-Lorente F, Tomás-Barberán FA. Distribution of flavonoid aglycones and glycosides in *Sideri-*

- tis species from the Canary Islands and Madeira. *Phytochemistry* 1993; 34(1): 227-232.
9. Tomás-Lorente F, Ferreres F, Tomás-Barberán FA, Rivera D, Obón C. Some flavonoids and the diterpene borjatriol from some Spanish *Sideritis* species. *Biochem Systemat Ecol* 1988; 16(1): 33-42.
 10. Dewick, PM. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. Chichester: John Wiley & Sons, 2007.
 11. Palomino OM, Gomez-Serranillos P, Carretero E, Villar A. High-performance liquid chromatography of flavonoids from *Sideritis* species. *J Chromatogr* 1996; 731(1-2): 103-108.
 12. Hernández-Pérez M, Rabanal Gallego RM. Analgesic and anti-inflammatory properties of *Sideritis lhotskyi* var. *Mascaensis*. *Phytother Res* 2002; 16(3): 264-266.
 13. Darias V, Bravo L, Rabanal R, Sánchez-Mateo CC, Martín-Herrera DA. Cytostatic and antibacterial activity of some compounds isolated from several Lamiaceae species from the Canary Islands. *Planta Med* 1990; 56(1): 70-72.
 14. Topçu G, Gören A. Diterpenes from *Sideritis sipylea* and *S. dichotoma*. *Turk J Chem* 2002; 26(2): 189-194.
 15. Ghomari H, Benajiba M, Azmani A, García-Granados A, Martínez A, Parra A et al. Ent-kauranoid derivatives from *Sideritis morei*. *Phytochemistry* 2005; 66(12): 1492-1498.
 16. Tsaknis J, Lalas S. Extraction and identification of natural antioxidant from *Sideritis euboea* (Mountain Tea). *J Agric Food Chem* 2005; 53(16): 6375-6381.
 17. Güvenç, A, Houghton. PJ, Duman H., Coşkun. M, Şahin. P. Antioxidant activity studies on selected *Sideritis* species native to Turkey. *Pharmaceut Biol* 2005, 43(2):173-177.
 18. Laer U, Glombitza KW, Neugebauer M. The essential oil of *Sideritis syriaca*. *Planta Med* 1996; 62(1):81-82.
 19. Villar A, Navarro A, Zafra-Polo MC, Rios JL. Constituents of the essential oil of *Sideritis mugronensis* [medicinal plant, mono- and sesquiterpenes; Spain]. *Plantes Medicinales et Phytotherapie* 1984; 18(3): 150-153.
 20. Tomas-Barberan FA, Gil MI, Ferreres F, Rivera D, Obon C, Tomas-Lorente F. Distribution of 8-hydroxyflavone glycosides and flavonoid aglycones in some Spanish *Sideritis* species. *Biochem Systemat Ecol* 1993; 21(4): 487-497.
 21. Tomas Barberan FA, Rejdali M, Harborne JB, Heywood VH. External and vacuolar flavonoids from Ibero-North African *Sideritis* species. A chemosystematic approach. *Phytochemistry* 1988; 27(1):165-170.
 22. Piozzi F, Bruno M, Rosselli S, Maggio A. The diterpenoids from the genus *Sideritis*. En: Atta-ur-Rahman (Ed) *Studies in natural products chemistry Vol 33*, 493-540. *Bioactive Natural Products*. Elsevier 2006.
 23. Şahin F, Ezer N, Çaliş İ. Terpenic and phenolic compounds from *Sideritis stricta*. *Turk J Chem* 2006; 30:495-504.
 24. Zarzuelo A. Anti-inflammatory and anti-ulcerative activity of various species of the genus *Sideritis* from the Alpujarra region of Spain. *Fitoterapia* 1993; 64: 26-30.
 25. Gürbüz I, Özkan AM, Yesilada E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *J Ethnopharmacol* 2005; 101(1-3):313-318.
 26. Basile A, Senatore F, Gargano R, Sorbo S, Del Pezzo M, Lavitola A, et al. Antibacterial and antioxidant activities in *Sideritis italica* (Miller) Greuter et Burdet essential oils. *J Ethnopharmacol* 2006; 107(2):240-248.
 27. Alcaraz MJ, Tordera M. Studies on the gastric anti-ulcer activity of hypolaetin-8-glucoside. *Phytother Res* 1988; 2(2):85-88.
 28. Villar A, Recio MC, Ríos JL, Zafra-Polo MC. Antimicrobial activity of essential oils from *Sideritis* species. *Pharmazie* 1986; 41(4):298-299.
 29. Díaz RM, García-Granados A, Moreno E, Parra A, Quevedo-Sarmiento J, Sáenz de Buruaga A et al. Studies on the relationship of structure to antimicrobial properties of diterpenoid compounds from *Sideritis*. *Planta Med* 1988; 54(4):301.
 30. Rodríguez-Linde ME, Díaz RM, García-Granados A, Quevedo-Sarmiento J, Moreno E, Onorato MR, et al. Antimicrobial activity of natural and semisynthetic diterpenoids from *Sideritis* spp. *Microbios* 1994; 77(310):7-13.
 31. Villar A, Jiménez MJ, Alcaraz MJ. The antiinflammatory activity of the genus *Sideritis*: a new insight. *Plantes Medicinales et Phytotherapie* 1986; 20(1):31-36.
 32. Barberan FAT, Mañez S, Villar A. Identification of antiinflammatory agents from *Sideritis* species growing in Spain. *J Nat Prod* 1987; 50(2):313-314.
 33. Hernández-Pérez M, Rabanal RM. Evolution of the antiinflammatory and analgesic activity of *Sideritis canariensis* var. *pannosa* in mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 81(1):43-47.
 34. Hernández-Pérez M., Sánchez-Mateo CC, Montalbetti-Moreno Y, Rabanal RM. Studies on the analgesic and antiinflammatory effects of *Sideritis candicans* Ait. Var. *eriocephala* Webb aerial parts. *J Ethnopharmacol* 2004; 93(2-3):279-284.
 35. Alcaraz MJ, Jiménez MJ, Valverde S, Sanz J, Rabanal RM, Villar A. Antiinflammatory compounds from *Sideritis javalambrensis* n-hexane extract. *J Nat Prod* 1989; 52(5):1088-1091.
 36. Godoy A, de las Heras B, Vivas JM, Villar A. Anti-inflammatory properties of a lipid fraction obtained from *Sideritis javalambrensis*. *Biol Pharmaceut Bull* 2000; 23(10):1193-1197.
 37. Villar A, Salom R, Alcaraz MJ. An approach to the antiinflammatory activity of borjatriol *Planta Med* 1984; 1: 90-92.
 38. Alcaraz MJ, Villar A. Effect of borjatriol on the synthesis of prostaglandins. *Pharmazie* 1987; 42 (4): 278.
 39. Villar A, Alcaraz MJ. Effect of borjatriol on nystatin oedema. *Pharmazie* 1984; 39(4): 278-279.
 40. Villar A, Salom R, Alcaraz MJ. Effect of borjatriol on established adjuvant arthritis. *Pharmazie* 1983; 38(8):566

41. de las Heras B, Villar A, Vivas JM, Hoult JRS. Novel anti-inflammatory plant labdanes: Comparison of in vitro properties with aspirin and indomethacin. *Inflamm Res* 1994; 41(1):114-117.
42. De las Heras B, Hoult JRS. Non-cytotoxic inhibition of macrophage eicosanoid biosynthesis and effects on leukocyte functions and reactive oxygen species of two novel anti-inflammatory plant diterpenoids. *Planta Med* 1994; 60(6): 501-506.
43. de las Heras B, Abad MJ, Silván AM, Pascual R, Bermejo P, Rodríguez B et al. Effects of six diterpenes on macrophage eicosanoid biosynthesis. *Life Sci* 2001; 70(3):269-278.
44. de las Heras B, Navarro A, Díaz-Guerra MJ, Bermejo P, Castriello A, Boscá L et al. Inhibition of NOS-2 expression in macrophages through the inactivation of NF- κ B by andalusol. *Brit J Pharmacol* 1999; 128(3):605-612.
45. Castrillo A, de las Heras B, Hortelano S, Rodríguez B, Villar A, Boscá L. Inhibition of the nuclear factor κ B (NF- κ B) pathway by tetracyclic kaurene diterpenes in macrophages. *J Biol Chem* 2001; 276(19):15854-15860.
46. Navarro A, de las Heras B, Villar AM. Andalusol, a diterpenoid with anti-inflammatory activity from *Sideritis foetens* Clem. *Z Naturforsch* 1997; 52(11-12):844-849.
47. Navarro A, de las Heras B, Villar AM. Anti-Inflammatory and immunomodulating properties of a sterol fraction from *Sideritis foetens* Clem. *Biol Pharm Bull* 2001; 24(5):470-473.
48. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory and anti-ulcer properties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36(12):820-823.
49. Jiménez MJ, Alcaraz MJ, Ferrándiz ML, Villar A. Anti-Inflammatory activity of a flavone from *Sideritis leucantha*. *Planta Med* 1986; 52(6):541.
50. Moroney MA, Alcaraz MJ, Forder RA, Carey F, Hoult JRS. Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40(11):787-792.
51. Küpeli E, Şahin P, Çaliş İ, Yeşilada E, Ezer N. Phenolic compounds of *Sideritis ozturkii* and their in vivo antiinflammatory and antinociceptive activities. *J Ethnopharmacol* 2007; 112(2):356-360.
52. Ferrándiz ML, Nair AG, Alcaraz MJ. Inhibition of sheep platelet arachidonate metabolism by flavonoids from Spanish and Indian medicinal herbs. *Pharmazie* 1990; 45(3):206.
53. Ferrándiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Inflamm Res* 1991; 32(3):283-288.
54. Bas E, Recio MC, Giner RM, Mániz S, Cerdá-Nicolás M, Ríos JL. Anti-inflammatory activity of 5-O-demethylnobiletin, a polymethoxyflavone isolated from *Sideritis tragoriganum*. *Planta Med* 2006; 72(2):136-142.
55. Akcos Y, Ezer N, Çaliş İ, Demirdamar R, Tel BC. Polyphenolic compounds of *Sideritis lycia* and their antiinflammatory activity. *Pharmaceut Biol* 1999; 37(2):118-122.
56. Pınar Şahin F, Ezer N, Çaliş İ. Three acylated glycosides from *Sideritis ozturkii* Aytac & Aksoy. *Phytochemistry* 2004; 65(14): 2095-2099.
57. Charami MT, Lazari D, Karioti A, Skaltsa H, Hadjipavlou-Litina D, Souleles C. Antioxidant and antiinflammatory activities of *Sideritis perfoliata* subsp. *perfoliata* (Lamiaceae). *Phytother Res* 2008; 22(4): 450-454.
58. Tunalier Z, Kosar M, Ozturk N, Baser KHC, Duman H, Kirimer N. Antioxidant properties and phenolic composition of *Sideritis* species. *Chem Nat Comp* 2004; 40(3): 206-210.
59. Sagdica O, Aksoy A, Ozkan G, Ekici L, Albayrak S. Biological activities of the extracts of two endemic *Sideritis* species in Turkey. *Innovat Food Sci Emerg Tech* 2008; 9(1): 80-84.
60. Özkan G, Sagdiç O, Özcan M, Özçelik H, Ünver A. Antioxidant and antibacterial activities of Turkish endemic *Sideritis* extracts. *Grasas y Aceites* 2005; 56(1):16-20.
61. Nakiboglu M, Urek RO, Kayali HA, Tarhan L. Antioxidant capacities of endemic *Sideritis sipylea* and *Origanum sipyleum* from Turkey. *Food Chem* 2007; 104:630-635.
62. Gabrieli CN, Kefalas PG, Kokkalou EL. Antioxidant activity of flavonoids from *Sideritis raeseri*. *J Ethnopharmacol* 2005; 96(3):423-428.
63. Rios JL, Manez S, Paya M, Alcaraz MJ. Antioxidant activity of flavonoids from *Sideritis javalambrensis*. *Phytochemistry* 1992; 31(6): 1947-1950.
64. Huguet AI, Manez S, Alcaraz M J. Superoxide scavenging properties of flavonoids in a non-enzymic system. *Z Naturforsch* 1990; 45:19-24.
65. Ertas A, Öztürk M, Boğa M, Topçu G. Antioxidant and anticholinesterase activity evaluation of ent-kaurane diterpenoids from *Sideritis arguta*. *J Nat Prod* 2009; 72(3): 500-502.
- Bruno M, Rosselli S, Pibiri I, Kilgore N, Lee K. Anti-HIV agents derived from the ent-kaurane diterpenoid linearol. *J Nat Prod* 2002; 65(11): 1594-1597.
67. Bondi M, Bruno M, Piozzi F, Husnu Can Baser K, Simmond M. Diversity and antifeedant activity of diterpenes from Turkish species of *Sideritis*. *Biochem Syst Ecol* 2000; 28(4): 299-303.
68. Loizzo MR, Tundis R, Menichini F, Saab AM, Statti GA, Menichini F. Cytotoxic activity of essential oils from labiatae and lauraceae families against in vitro human tumor models. *Anticancer Res* 2007; 27(5A): 3293-3299.
69. Aboutabl EA, Nassarb MI, Elsakhawy FM, Maklad YA, Osman AF, El-Khrisy EAM. Phytochemical and pharmacological studies on *Sideritis taurica* Stephan ex Wild. *J Ethnopharmacol* 2002; 82(2-3):177-184.
70. Morales R, Quintanar A, Cabezas P, Pujadas Salvá AJ (Eds.) *Flora iberica* Vol XII. Madrid: CSIC; 2010 en prensa.