



FIGURA 1. Hojas y frutos de *Maytenus ilicifolia*. Foto: Pedro Melillo de Magalhães.

Hoja de congorosa (*Mayteni folium*)

Nikolai Sharapin* ^a
 Jorge R. Alonso ^b
 Amélia T. Henriques ^c
 José A. S. Zuanazzi ^c
 Lilian A. Mentz ^c
 Eliana Nunes ^c
 Miriam A. Apel ^c
 Salvador Cañigueral ^d

* *In memoriam*

^a *Facultad de Farmacia, Universidade Federal Fluminense (Niteroi, Brasil)*

^b *Asociación Argentina de Fitomedicina (Buenos Aires, Argentina)*

^c *Faculdade de Farmácia, UFRGS (Porto Alegre, Brazil)*

^d *Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona (Barcelona, España)*

Abstract

Maytenus ilicifolia, (known as congorosa in Spanish and espinheira-santa in Portuguese) is a wild shrub that grows in South American countries, especially in South Brazil (Mata Atlántica), eastern Argentine, eastern and centre of Uruguay and South of Paraguay. Used by the indigenous people as anticancer plant in the beginning of XIX century, nowadays the leaves of *M. ilicifolia* (*Mayteni folium*) is employed as tea for the treatment of digestive ailments for stomach and ulcer illness treatment. In Brazil there is it is a phytomedicine indicated mainly for gastric ulcers. Several researches have demonstrated the antiulcerogenic properties, which seems to be closely related to the presence of two classes of substances: phenols and triterpenes. Recently, *M. ilicifolia* was incorporated in primary health care in Brazil as well as in Argentina.

Key words

Maytenus ilicifolia, congorosa, espinheira-santa, antiulcerogenic activity.

Resumen

Maytenus ilicifolia, (conocida como congorosa en español y espinheira-santa en portugués), es un arbusto silvestre que crece en países Sudamericanos, principalmente en el Sur de Brasil (Mata Atlántica), Este de Argentina, Centro y Este de Uruguay y Sur de Paraguay. Famosa entre los aborígenes de principios del siglo XIX como planta anticancerígena, hoy día la hoja de congorosa (*Mayteni folium*) es una droga utilizada para tratar problemas digestivos en forma de infusión. En Brasil constituye fitofármaco indicado principalmente en el tratamiento de la ulcera gástrica. Al respecto, numerosas investigaciones han demostrado las propiedades antiulcerogénicas, las cuales parecen estar relacionadas con la presencia de dos clases de compuestos: fenoles y triterpenos. Recientemente, la hoja de *M. ilicifolia* ha sido incorporada en Atención Primaria de Salud, tanto en Argentina como en el Brasil.

Palabras clave

Maytenus ilicifolia, congorosa, espinheira-santa, úlcera gástrica, actividad antiulcerosa.



Nombres populares

Español: congorosa, cangorosa, capororoca, molle espinoso, cancerosa, sombra de toro, quebrachillo, pus pus.

Portugués: espinheira-santa, cancerosa, cancorosa, cancosa, sombra-de-touro, erva-santa, salvavidas, coromilho-do-campo.

Descripción botánica y hábitat

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek (= *Maytenus muelleri* Schwacke) es una planta perteneciente a la familia de las Celastraceae. Es un arbusto o árbol pequeño, de hasta 5 m de altura, dioico, con hojas alternas, coriáceas a subcoriáceas, glabras, con pecíolo corto. Presentan estípulas pequeñas. Sus flores son pentámeras, actinomorfas, blancas o amarillentas, muy pequeñas, y generalmente están agrupadas en inflorescencias axilares. El fruto es una pequeña cápsula ovoide o elipsoidal, con 1 a 4 semillas. Florece en primavera y fructifica en verano (1, 2).

El género *Maytenus* comprende unas 200 especies americanas, de las cuales 11 crecen en Argentina y 77 en Brasil (2, 3). *M. ilicifolia* es oriunda del sur de Brasil (especialmente de los bosques del Mato Grosso do Sul, Sao Paulo hasta Rio Grande do Sul), Paraguay, Bolivia, Uruguay y Argentina (región chaqueña, mesopotámica, provincias de La Pampa, Córdoba y nordeste de Buenos Aires). Crece en clima subtropical templado, en suelos arcillosos y bien drenados, con alto contenido en materia orgánica (mayor de 2%), hasta los 1.200-2.000 metros s.n.m (2, 4).

Partes utilizadas

La principal droga utilizada es la hoja, que dispone de una monografía relativamente reciente en la Farmacopea brasileña. En otros países, a veces se emplean también las ramas y, en menor medida, la corteza, la raíz y el tallo. La droga en polvo presenta color marrón- amarillenta y es inodora (5).

Caracterización macroscópica de la hoja

Las hojas son pecioladas y presentan dos pequeñas estípulas, generalmente rojizas. La lámina foliar es glabra y coriácea, de color verde-brillante en la cara adaxial y verde-grisáceo-pálido en la cara abaxial. La base es aguda, obtusa o redondeada; el ápice es agudo, espinescente, y el margen es entero o, más frecuentemente con 2 a 7 pares de anchos

dientes espinosos laterales agudos, dispuestos a lo largo de todo el limbo o solamente en su mitad apical. La nerviación es pennada, de tipo craspedodromo mixto, con nervaduras prominentes en la cara abaxial de la lámina. La forma del limbo varía de ovalado-oblonga a elíptica o elíptico-lanceolada, y su tamaño varía de 2,1 cm a 9,0 cm de longitud, pudiendo llegar a 15 cm, y de 1,0 a 3,1 cm de anchura, pudiendo llegar a 7,0 cm. El margen de la lámina es engrosado y amarillento cuando está seco (5). Las ramas, si están presentes, son glabras y angulosas, con estrias longitudinales.

El limbo de la hoja es hipoestomático, con estomas de tipo anomocítico; el mesófilo es heterogéneo, dorsiventral. En vista frontal la epidermis adaxial muestra células poligonales, de paredes rectilíneas y con gran cantidad de cristales de oxalato de calcio. La epidermis abaxial presenta células de menores dimensiones que las de la epidermis adaxial; estomas anomocíticos, rodeados por 4-8 células. En sección transversal, la epidermis es uniestratificada, con cutícula espesa y estriada. Las células fundamentales de este tejido, exhiben numerosos cristales de oxalato de calcio, en forma de prismas, bastoncitos, granos de arroz, rafídios, de diversos tamaños, que se visualizan mejor en luz polarizada. La región del mesófilo está constituida por los parénquimas en empalizada y esponjoso, además de las nervuras secundarias en distintos grados de desarrollo. El parénquima en empalizada está formado por 2-4 capas y el parénquima esponjoso por 7-9 capas, de las cuales las medianas son más compactas. En estos tejidos de asimilación, son comunes numerosos granos de almidón y cristales de oxalato cálcico. Los haces vasculares de menor orden son colaterales, en su mayoría con gran cantidad de fibras. En la zona del nervio principal se interrumpen los parénquimas en empalizada y esponjoso, presentándose debajo de la epidermis, tejido colenquimático de tipo tabular o angular, constituido por hasta 3 capas en la cara adaxial y 3-4 capas en la abaxial, con células de forma generalmente poligonal, con pocos espacios intercelulares, con idioblastos cristalíferos, además de células con granos de almidón y compuestos fenólicos. La morfología del haz vascular principal no es constante en virtud de la variabilidad en la distribución de tejidos vasculares, encontrándose envuelto por una vaina de fibras, abierta o cerrada. En el floema se presentan idioblastos cristalíferos, idioblastos lipídicos, esclereidas y células con contenido fenólico.

El peciolo en sección transversal posee en la cara adaxial una pequeña convexidad en la región mediana y dos pequeñas costillas laterales. La epidermis posee menor cantidad de cristales que en la lámi-

na. La región cortical del peciolo está formada por colénquima angular y por parénquima. Los tejidos vasculares son semejantes a los presentes en el limbo, y también el tejido fundamental (FIGURA 2).

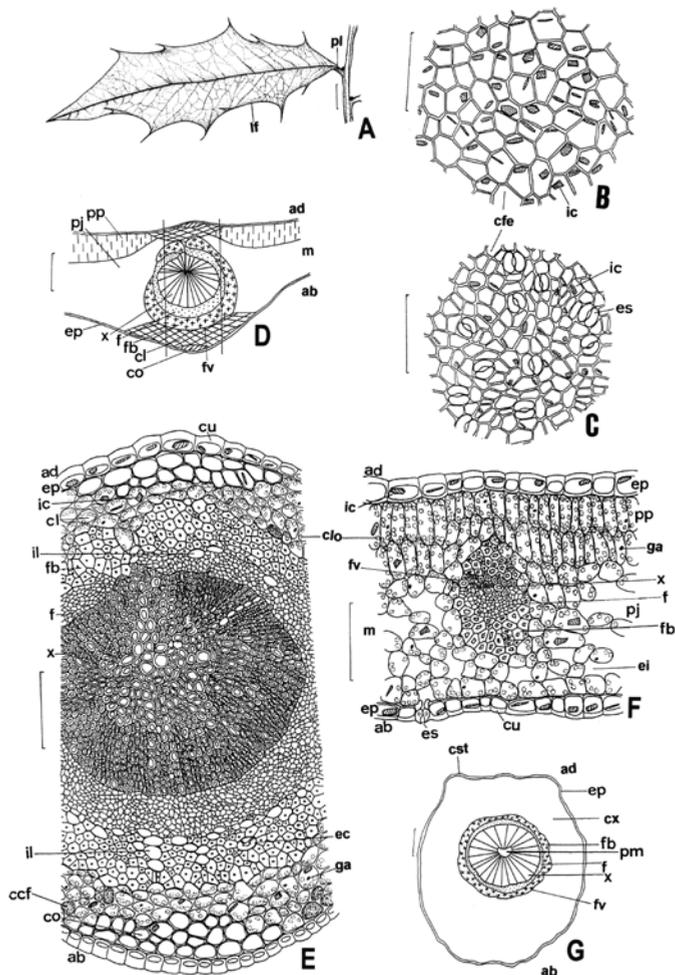


FIGURA 2. Anatomía de la hoja de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek. Dibujo: Márcia Vignoli da Silva.

A: aspecto general de la cara adaxial de la hoja; B: detalle de la epidermis de la cara adaxial, en vista frontal; C: detalle de la epidermis de la cara abaxial, en vista frontal; D: esquema parcial de la lámina foliar, en sección transversal; E: detalle de la región del nervio principal, en sección transversal, conforme a lo señalado en D; F: detalle parcial de la región del mesófilo, en sección transversal; ab: cara abaxial; G: esquema del peciolo, en sección transversal. Las escalas corresponden a 0,5 cm en A; a F a 100 µm en B, y a 0,5 mm en G.

Explicación de los detalles: ab: cara abaxial; ad: cara adaxial; ccf: célula con contenido fenólico; cfe: célula fundamental de la epidermis; cl: clorénquima; clo: cloroplasto; co: colénquima; cst: costilla; cu: cutícula; cx: zona cortical; ec: esclerida; ei: espacio intercelular; ep: epidermis; es: estoma; f: floema; fb: fibra; fv: haz vascular; ga: grano de almidón; ic: idioblasto cristalífero; il: idioblasto lipídico; lf: lámina foliar; m: mesófilo; pj: parénquima esponjoso; pl: peciolo; pm: parénquima medular; pp: parénquima en empalizada; x: xilema.

Adulterantes

Un grave problema al que se enfrentan los organismos de control sanitario en Brasil es el alto índice de adulteración en productos comerciales. Dos estudios cromatográficos efectuados sobre muestras comerciales de congorosa revelaron que en la mayor parte de ellas la planta había sido adulterada (6, 7). Entre los adulterantes más frecuentes figuran: *Maytenus aquifolia*, *Maytenus robusta*, *Jodina rhombifolia*, *Sorocea bonplandii*, *Citronella gongonha* y *Zollernia ilicifolia* (7-9).

Es característica de *M. ilicifolia* la presencia de tallos carenados, ramas jóvenes cilíndricas e estriados, espina en el ápice de la hoja, estomas de tipo anomocítico y paredes epidérmicas papilosas. Respecto a *Sorocea bonplandii*, el estudio morfoanatómico demostró la presencia de lenticelas en el tallo, hojas con ápice acuminado, contorno sinuoso de las células de la epidermis superior y estomas de tipo anomocítico. Además produce látex (10).

Citronella gongonha presenta hojas más elípticas que *M. ilicifolia*, mientras que *Jodina rhombifolia* contiene hojas romboidales (8). En el caso de *Zollernia ilicifolia*, los estudios morfológicos y anatómicos revelaron la presencia de dos estípulas filiformes en la base de las hojas, ausencia de espina en el ápice de la hoja y estomas de tipo paracítico (10). El análisis por HPLC de su infusión demostró una constitución fitoquímica muy similar a *M. ilicifolia* (11). Dicha planta es empleada popularmente en Brasil como analgésica y antiulcerogénica (12). En el caso de *Maytenus robusta*, los estudios cromatográficos revelaron una concentración de *friedelina* 3 veces superior a la de *Maytenus ilicifolia* (13).

Finalmente, cabe señalar que la congorosa pertenece botánicamente a una familia y género muy próximos a la yerba mate, a la cual muchas veces adultera.

Historia

El nombre genérico *Maytenus* deriva de "mayten", con el cual se conoce popularmente a una especie chilena emparentada; *ilicifolia* hace referencia a la similitud de su hoja con las del género *Ilex* (2). (p. e. *Ilex aquifolium*, acebo). La congorosa fue muy empleada en medicina popular e indigenista en la región del Río de la Plata como vulneraria, antiulcerosa gástrica, antitumoral y antiasmática. La etnia *Guaraní* de Paraguay la empleaba como anticonceptiva (14, 15). Fue en 1922 cuando cobró notoriedad a

partir de las investigaciones del Prof. Aluizio Franca de la Facultad de Medicina de Paraná (Brasil), quien descubrió las propiedades antiulcerosas gástricas de esta especie en un grupo de pacientes (16). La denominación popular de «sombra de toro» se debe a la costumbre de este animal de buscar refugio bajo su follaje, en especial durante el invierno, cuando el resto de los arbustos se encuentra sin hojas (17).

Usos etnomedicinales

Las hojas y el tallo preparados en cocimiento y agregados al mate o cimarrón son empleados en Argentina en casos de úlceras sangrantes, hipertensión arterial, dolores articulares, como depurativo, para facilitar la salivación, contra el asma y también como antitumoral (17-21).

En Paraguay emplean las hojas y corteza en decocción como anticonceptivo y emenagogo (14-15).

En Brasil, la hoja se emplea principalmente como cicatrizante de úlceras gástricas y como antipirética; siendo mencionadas, además, como analgésica, tónica, desinfectante y cicatrizante, así como para reducir la hiperacidez gástrica y calmar el dolor en caso de úlceras gastroduodenales (22-24).

En Uruguay se emplea la infusión o decocción de las hojas o partes aéreas como eupéptico, antiespasmódico, astringente, antiasmático, anticonceptivo y emenagogo. Por vía externa, como antiséptico y vulnerario (25, 26).

Composición química

Los principales grupos de constituyentes presentes en la hoja de *M. ilicifolia* son triterpenos y polifenoles.

Compuestos triterpénicos

Entre los compuestos triterpénicos y esteroidales destacan (FIGURA 3): maitenina (27) maitefolinas A, B y C, simiarenol, lupeol, lupenona, maitenoquinona, β -amirina, δ -amirina, e uvaol-3- cafeato, betulina, betulina-3-cafeato, moradiol, eritrodiol, eritrodiol 3-cafeato (28), *friedelina*, *friedelan*-3-ol, campesterol, *brassicasterol*, β -sitosterol, ergosterol, escualeno y *estigmasterol* (29,30).

Compuestos polifenólicos

Entre los compuestos polifenólicos predominan los heterósidos de la quercetina y *kempferol* (31), leucoantocianidinas, taninos hidrolizables (ácido tánico), catequinas (catequina, epicatequina, 4-O-metilepigalocatequina y 4'-O-metileltagalocatequina) y taninos condensados (32, 33).

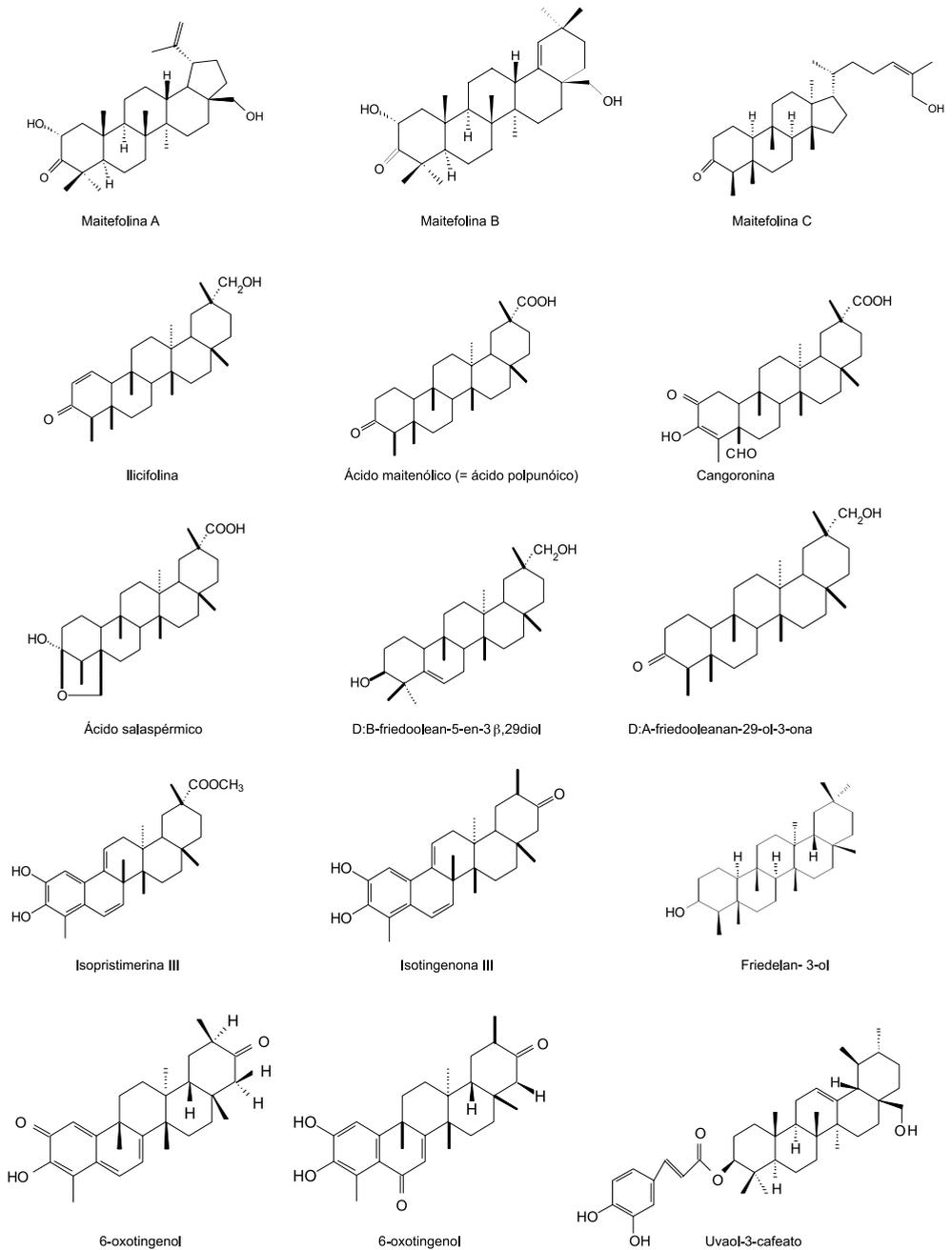
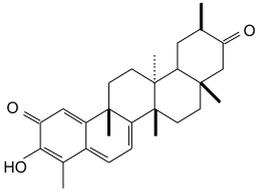
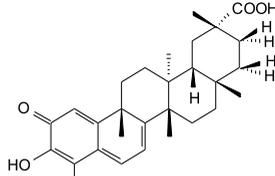


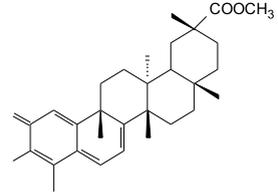
FIGURA 3. Triterpenos y esteroides descritos en *M. ilicifolia*.



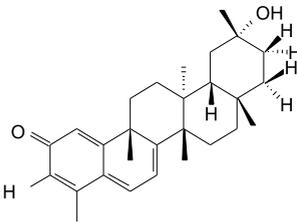
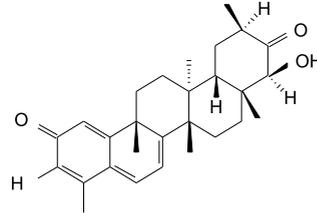
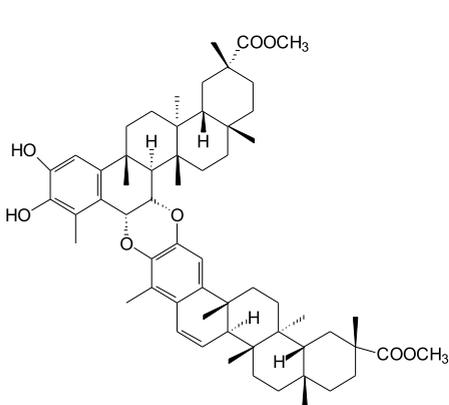
Tingenona



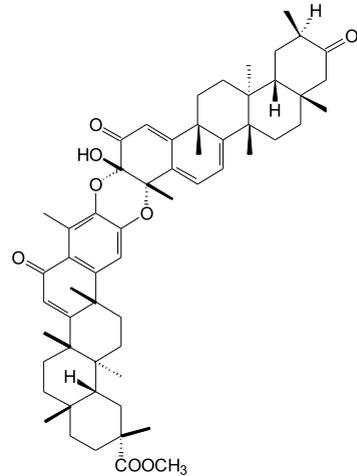
Celastrol



Pristimerina

20- α -Hidroximaitenina22- β -Hidroximaitenina

Cangorosina A



Cangorosina B

FIGURA 3. Triterpenos y esteroides descritos en *M. ilicifolia* (continuación).

Otros componentes

Illicifolinosidos A, B y C ⁽³⁴⁾ (FIGURA 4); compuestos volátiles: ácido dodecanoico y acetato de geranilo ⁽³⁰⁾, trazas de minerales y oligoelementos (hierro, potasio, magnesio, azufre, sodio y calcio) ^(35, 36), arabinogalactano (polisacárido constituido por arabinosa, galactosa, ácido galacturónico y ramnosa) ⁽³⁷⁾.

En otras partes de la planta, en especial las raíces, se han descrito los siguientes triterpenos (FIGURA 3): maitenina ⁽³⁸⁾, 20 α -hidroximaitenina, 22 β -hidroximaitenina ⁽³⁹⁾, celastrol ⁽⁴⁰⁾, pristimerina, ácido maitenoico (ácido polpunoico) D:B-friedoolean-5-en-3B,29-diol, D:A-friedoolean-29-ol-3-ona, ácido salasperimico, isopristimerina III, isotingenona III, cangoronina, illicifolina ⁽⁴¹⁾ y 6-oxotingenol ⁽⁴²⁾. También se han identificado trierpenos diméricos constituidos por unidades de tingenona y pristimerina ⁽⁴³⁾: cangorosinas A y B, isocangorosina A y 6',7'-dihidroisocangorosina A. Finalmente, cabe mencionar

la presencia de las cangorinas A-J (FIGURA 5), que son sesquiterpenos esterificados por moléculas de ácido benzoico y/o ácido nicotínico ^(44,45).

La presencia de alcaloides del grupo de la maitensina fue señalada para esta especie en una muestra recolectada en Paraguay ⁽⁴⁶⁾, sin embargo no fue confirmada posteriormente ⁽⁴⁷⁾.

Acciones farmacológicas

Gran parte de los estudios llevados a cabo con la hoja de congrosa fueron realizados en Brasil. Se destaca de esta especie principalmente su actividad antiulcerogénica, confirmada tanto en animales como en humanos ⁽⁴⁸⁾.

Atividad antiulcerogénica de la hoja

- Estudios en animales e *in vitro*

Varios trabajos experimentales han evaluado la actividad antiulcerogénica de las infusiones y extractos hexánicos de la hoja de *M. ilicifolia*, administrados

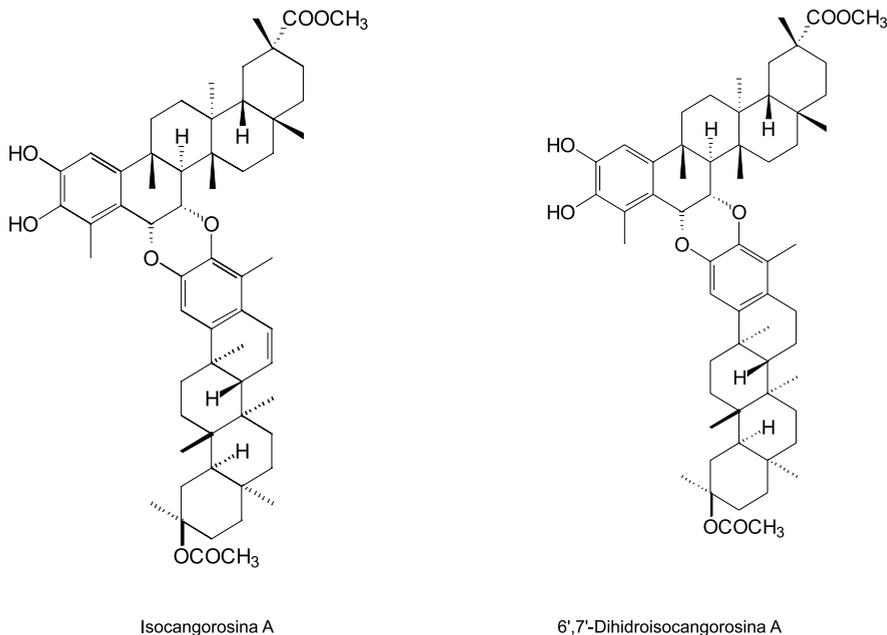
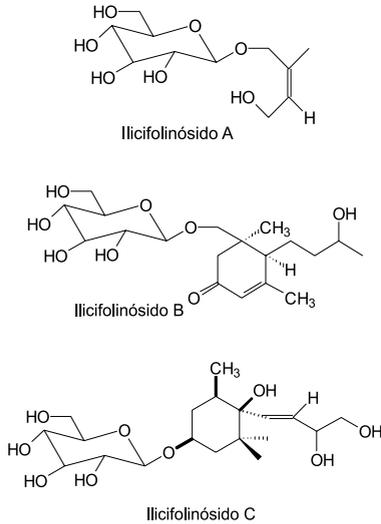
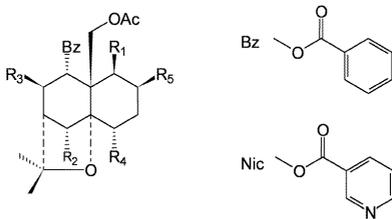


FIGURA 3. Triterpenos y esteroides descritos en *M. ilicifolia* (continuación).

FIGURA 4. Ilicifolinósidos de la hoja de *M. ilicifolia*.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Cangorina A	OAc	Nic	Nic	OH	Nic
Cangorina B	Nic	Bz	Nic	OH	Nic
Cangorina C	OAc	Bz	Nic	OH	Nic
Cangorina D	OAc	OAc	Nic	OH	Nic
Cangorina E	Nic	OAc	Bz	OH	Nic
Cangorina F	OAc	OH	Nic	OH	Nic
Cangorina G	Nic	OH	Nic	OH	Nic
Cangorina H	Nic	OAc	Nic	OH	Nic
Cangorina I	Nic	Bz	Nic	OH	OAc
Cangorina J	OAc	OAc	Nic	H	Nic

FIGURA 5. Cangorinas A-J de *M. ilicifolia*.

por vía oral e intraperitoneal, a ratas con úlceras gástricas inducidas por indometacina y situaciones de estrés físico, tomando como referencia los fármacos convencionales ranitidina y cimetidina. El resultado final arrojó un efecto antiulcerogénico muy importante en ambos casos, similar a los fármacos de referencia, acompañado de un incremento en el volumen y pH (menor acidez) del jugo gástrico⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Un estudio reciente demostró que tanto el extracto hexánico como el obtenido con acetato de etilo (dosis de 320 mg/kg/peso) disminuyen la ulcerogénesis experimental en ratas sometidas a estrés criogénico (temperatura de -18°C durante 45 minutos). Los resultados observados fueron similares entre ambos extractos (74,19% y 69,08%, respectivamente) y la droga control cimetidina (74,95%)⁽⁵²⁾.

La vía intraperitoneal demostró mayor potencia protectora respecto a la oral, lo cual indicaría el carácter sistémico de algunos de los principios activos. A su vez, las infusiones elaboradas con material recolectado hacia 2 años mantuvo prácticamente el mismo nivel de eficacia respecto a las hojas recolectadas hacia un año, lo cual revela el alto grado de estabilidad de los componentes activos^(53, 54). Similares resultados también fueron observados con extractos liofilizados de *M. ilicifolia* (140, 280, 420 mg/kg) administrados intraperitonealmente a ratas con úlceras gástricas inducidas por inmovilización en frío, con un significativo efecto reparador ($p < 0,05$) respecto al grupo control, así como aumento del volumen y pH de la secreción gástrica para todas las dosis administradas^(55, 56).

Otro trabajo reciente demostró el efecto benéfico de un extracto acuoso liofilizado de la hoja de *M. ilicifolia* sobre la secreción ácida gástrica usando un preparado aislado de mucosa gástrica de rana, modelo que permite determinar la secreción de H^+ por monitorización continua de los cambios de pH de la solución que baña la superficie luminal de la mucosa. El resultado evidenció una similitud de acción con respecto al fármaco de referencia (cimetidina), un conocido antagonista de receptores de histamina H_2 ⁽⁵⁷⁾.

En otro estudio se pudo evaluar en ratas la actividad antiulcerogénica de extractos secos obtenidos por procesos de atomización o nebulización (con y sin coadyuvante) y de liofilización. Los resultados indicaron que el atomizado sin coadyuvante fue el que produjo el menor grado de protección (40,1%), mientras que el atomizado con coadyuvante (dióxido



de silicio) y el liofilizado mostraron una alta actividad antiulcerogénica (76,7 % y 73,5% respectivamente). La menor actividad del primer atomizado sin coadyuvante se asoció a la desnaturalización de los taninos causada por la exposición a altas temperaturas durante el proceso de secado, incluso cuando ésta ocurre durante un corto período de tiempo, lo cual es congruente con el contenido de taninos totales determinado espectrofotométricamente, que fue un 27% menor para este extracto ⁽⁵⁸⁾.

Del estudio de las fracciones del extracto hexánico de las hojas, se pudo determinar que los triterpenos friedelina y friedelan-3-ol contribuirían a la actividad antiulcerogénica ⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, la administración de un extracto con la mezcla de friedelina y friedelan-3-ol únicamente, no redujo en ratas las lesiones ulcerativas gástricas inducidas por indometacina, lo cual explica que probablemente exista un efecto sinérgico entre todos los componentes triterpénicos ^(60, 61).

El resto de la acción antiulcerogénica correspondería a los taninos condensados y a las catequinas: 4-O-metilgalocatequina y su epímero 4'-O-metilgalocatequina, aislados del extracto acuoso ^(41, 62).

Dentro del mecanismo de acción propuesto para la actividad antiulcerogénica, se ha señalado una actividad inhibitoria de la bomba de protones, etapa final común de las vías reguladoras de la secreción ácida gástrica ⁽⁶³⁾. A su vez, se mencionan como mecanismos de acción coparticipantes la actividad antioxidante y antiinflamatoria demostrada por flavonoides y terpenos ⁽⁵²⁾.

- Estudios en humanos

Tomando en cuenta todas estas experiencias, se realizó a lo largo de 28 días, un ensayo clínico sobre 23 pacientes con diagnóstico de dispepsia alta no ulcerativa, en donde el cuadro de acidez y dolor gástrico eran los predominantes. Trece de los pacientes recibieron cápsulas de 200 mg de un extracto liofilizado de infusión de hoja de congrosa, a razón de una unidad diaria. Los diez pacientes restantes recibieron cápsulas con placebo. El grupo que recibió el preparado activo evidenció mejoras clínicas sustanciales respecto del grupo placebo, no informando sobre efectos adversos o colaterales ⁽⁶⁴⁾.

Cuando este mismo esquema fue ensayado en 20 pacientes con diagnóstico firme de úlcera péptica, en una prueba a doble ciego, los resultados frente al grupo placebo no fueron considerados significativos, quizás debido al escaso número de participan-

tes en el ensayo. Los investigadores sugieren ante cuadros ulcerogénicos ajustar la dosis, los días de ensayo y aumentar el número de pacientes a efectos de poder extraer resultados más concluyentes ⁽⁶⁵⁾.

Otras actividades de la hoja

Se ha señalado efecto antioxidante en algunos extractos de congrosa a través de la observación del efecto protector que ejerce el mismo sobre el daño oxidativo provocado por cloruro de estaño en cultivos de *Escherichia coli*. ⁽⁷⁷⁾ Por su parte, los extractos hexánico y etilacético de las hojas demostró efecto antinociceptivo en ratas en los testes de edema podal bajo inducción por formalina y carragenina ⁽⁵²⁾. En un estudio de actividad afrodisíaca experimental, los extractos diclorometánico y metanólico elaborado con las hojas de *M. ilicifolia* demostraron efectos relajantes (70% en dosis de 10 mg/ml) sobre cuerpos cavernosos de cobayos ⁽⁷⁸⁾.

Actividades de la maitenina y otros triterpenos de la raíz

La maitenina es un triterpeno que se encuentra principalmente en la raíz y en poca cantidad en la hoja, por lo que es poco plausible que sus actividades tengan relevancia en la acción de los preparados de la hoja.

a) Actividad anticancerígena

- Estudios *in vitro* y sobre animales

El triterpeno maitenina ha presentado actividad inhibitoria en el sarcoma experimental 180, del orden del 87,46% con dosis de 2,2 mg/kg diarios. En cambio en el sarcoma de Yoshida a igual dosis la eficacia fue menor (58,76%). También pudo constatare actividad citotóxica sobre líneas celulares de leucemia P-388, CA-9KB y V79. ^(66, 67) Por otra parte, ha sido empleada con resultados satisfactorios en algunos tipos de cáncer de piel en animales ^(66, 68).

El triterpeno aromático 6-oxotingenol, obtenido de corteza de raíz, mostró moderada actividad citotóxica frente a cultivos de líneas celulares tumorales L-1210, P-388 y KB. ⁽³³⁾ El triterpenoide eritrodiole exhibió *in vitro* una significativa actividad citotóxica contra las líneas tumorales KB/S, KB/VJ300 y KU 19-20 ⁽³⁴⁾.

- Estudios en humanos

En ensayos clínicos efectuados en pacientes con distintos tipos de patología neoplásica avanzada resistentes a quimioterapia, se pudieron observar

resultados positivos empleando dosis de maitenina (150 µg/k diarios) en carcinomas epidermoides de pilares de amígdala y en los de base de lengua y laringe. En todos los casos la reducción de las lesiones fue entre un 40 y 60% durante los períodos de prueba (15-25 días), no observándose síntomas de toxicidad gastrointestinal ni alteraciones en los parámetros hematológicos⁽⁶⁹⁾.

La maitenina no resultó ser muy tóxica, de acuerdo con experiencias llevadas a cabo en animales^(66, 68).

b) Actividad antimicrobiana

Varios estudios *in vitro* pudieron constatar que la maitenina presenta actividad antibacteriana *in vitro* frente a gérmenes Gram (+) tales como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus sp.*⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ En Argentina también se realizaron estudios *in vitro* con extractos alcohólicos y acuosos frente a microorganismos Gram (+) y Gram (-) dando resultados significativos de acuerdo con los halos de inhibición que mostraron las placas.⁽⁷³⁾ Extractos crudos de la raíz demostraron halos inhibitorios (de manera dosis-dependiente) frente a *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (8,4-9,2 mm), *S. aureus* (8,2-8,8 mm), *S. epidermidis* (9,6-10,6 mm) y *Streptococcus faecalis* (9,7-9,8 mm). En cambio, se obtuvo resistencia en gérmenes Gram negativos y *Bacillus subtilis*⁽⁷⁴⁾.

Otro ensayo reveló el efecto parasiticida de la *pristimerina* (triterpeno-quinona aislada de la corteza de la raíz) frente a *Trypanosoma cruzi*. Esta sustancia en concentraciones de 25 µM. ha demostrado un porcentaje de inhibición superior al 50%.⁽⁷⁵⁾ A nivel antifúngico, el extracto etanólico de las hojas demostró efectos inhibitorios *in vitro* sobre el crecimiento micelial de los hongos fitopatógenos *Fusarium oxysporum* y *Cylindrocium apathulatum*⁽⁷⁶⁾.

Indicaciones

Los preparados de la hoja de congrosa están indicado en el tratamiento de dispepsias y como coadyuvante en el tratamiento de úlcera gástrica.

Formas farmacéuticas

Extracto seco: Existen en el mercado brasilero comprimidos de congrosa con 350 mg de extracto seco estandarizado, equivalente a 13,3 mg de taninos, calculados como ácido tánico. La misma presentación ha sido aprobada en Argentina, para su incorporación en Atención Primaria de la Salud.

Infusión: 20-30 g/l. Existe en Brasil una forma popular conocida como "abafado", consistente en colocar 150 ml de agua hirviendo en 3 gr de hojas secas molidas. Luego se filtra y liofiliza. Cada ml de este preparado ("abafado") rinde aproximadamente 3,4 mg de residuo seco. La dosis es de 2 ml/kg, equivalente a 6,8 mg/kg de extracto seco.

Polvo desecado: 400-500 mg.

Seguridad

Efectos adversos y toxicidad

- Estudios en humanos

En líneas generales la administración de infusiones de congrosa a humanos en dosis usuales es muy bien tolerada. En un estudio de toxicología clínica (fase I) sobre 7 voluntarios sanos a lo largo de 14 días de evaluación, se demostró la inocuidad del extracto (6 g de polvo de hojas en 150 ml de agua hirviendo, siendo esta dosis el doble de la acostumbrada tradicionalmente). Los parámetros hematológicos, electrocardiográficos y urinarios no mostraron alteraciones. En un solo caso fue observada una discreta elevación (reversible) de la urea en sangre⁽⁶⁵⁾.

A continuación, el mismo grupo de investigadores realizó un ensayo doble ciego sobre 24 pacientes (13 con extracto vegetal, 11 con placebo), por medio de cápsulas (200 mg c/u, a razón de 400 mg/día por 14 días) de liofilizado del extracto acuoso seco de hoja de *M. ilicifolia* (obtenido a partir de 30 g de hoja seca en 150 ml de agua hirviendo). Las mismas fueron suministradas a pacientes con dispepsia alta y úlceras gastroduodenales. Finalizado el estudio, se pudo constatar en todos los casos una tolerabilidad muy buena del preparado⁽⁶⁴⁾.

Se ha observado que la maitenina provoca algunos cuadros de dermatitis localizada cuando es administrada por vía intradérmica⁽⁶⁹⁾. En un reciente estudio clínico efectuado sobre 24 voluntarios sanos, que recibieron hasta 2.000 mg de extracto seco de *M. ilicifolia*, no se observaron señales de toxicidad⁽⁵⁶⁾.

- Estudios en animales

De acuerdo con investigaciones llevadas a cabo en la Escuela Paulista de Medicina (Brasil) para la determinación de toxicidad aguda de los extractos liofilizados de *M. ilicifolia*, se constató la ausencia de efectos tóxicos en ratas. Cabe señalar que fueron ensayadas dosis de 1.360 mg/kg y 2.720 mg/kg, equivalentes a 200 y 400 veces la dosis normal en

humanos. Dosis entre 5,4 y 10,8 g/kg no revelan efecto letal después de siete días de observación⁽⁷⁹⁾.

Respecto a los ensayos de toxicidad subcrónica, fue realizado un estudio en ratas para evaluar los segmentos de fertilidad, teratogénesis y efecto perinatal y postnatal. Los grupos tratados que recibieron por *gavage* dosis diarias durante 30 días de extracto acuoso liofilizado de *M. ilicifolia*, en dosis entre 40 y 80 veces superiores a las usadas en humanos (272 mg/kg a 544 mg/kg), no evidenciaron diferencias en cuanto al número de fases de estro ni del intervalo medio entre los períodos de estro⁽⁴⁷⁾.

El tratamiento con dosis de 544 mg/kg durante 45 días antes del apareamiento, demostró no afectar el número de hembras fertilizadas, como así tampoco los días de fecundación, el número y peso de las crías. En ningún caso fueron observadas malformaciones congénitas, ni se vio afectado el número de partos ni la preñez. En cuanto al número de crías se observó un valor ligeramente superior en el grupo tratado y una disminución estadísticamente significativa en el peso de las crías tratadas con dosis de 272 mg/kg diferencia que desaparece después de 7, 14 y 21 días del nacimiento. No se detectaron diferencias en cuanto al reflejo postural, día de apertura de ojos y día de deambulacion adulta. Las ratas adultas cuyas madres recibieron extracto de *M. ilicifolia* durante la gestación no presentaron alteraciones cuando se sometieron al test comportamiento a campo abierto y de aprendizaje en el laberinto T. La administración diaria de extracto en concentraciones de 136 mg/kg y 272 mg/kg durante sesenta días no perjudicó la capacidad procreadora de ratas machos. No se observaron diferencias significativas entre el número de crías por nidada, el peso promedio ni la fecha de parto⁽⁴⁷⁾.

Atendiendo al uso popular de *M. ilicifolia* como contraceptivo, abortivo y emenagogo por mujeres en Paraguay, norte de Argentina y Sur de Brasil, se llevó a cabo un estudio a efectos de analizar el comportamiento de extractos hidroalcohólicos de *Maytenus ilicifolia* en diferentes fases de preñez en ratones. Las hembras tratadas con el extracto recibieron 1000 mg/kg/día, vía oral, en tanto el grupo control recibió agua destilada. Finalizado el ensayo no fueron observadas diferencias significativas en la ganancia de peso entre los grupos tratados. En cambio se observó una significativa disminución (30,1 %) del número de sitios de implantación para



FIGURA 6. Hoja de congorosa. Foto: S. Cañigual.

los animales que recibieron el extracto en el período de preimplantación. Los extractos administrados durante o después de la implantación no produjeron un incremento significativo de reabsorciones, malformaciones o muerte fetal. Tampoco se observaron efectos embriotóxicos ni alteraciones morfológicas en los órganos reproductivos. La actividad estrogénica de los extractos no provocó una apertura prematura de la vagina o cornificación del epitelio pero sí tuvo un efecto uterotrópico. Los hallazgos sugieren que la pérdida durante la fase de pre-implantación puede deberse al efecto de los estrógenos de la planta sobre el balance estrógeno-progesterona durante la implantación modificando la receptividad uterina del embrión, hechos que alertan sobre el uso indiscriminado de esta planta en forma natural o en derivados fitoterápicos empleados como antiulcerogénicos en mujeres embarazadas⁽⁸⁰⁾.

Otros estudios demostraron que el extracto etanólico de las hojas de congorosa administrado intraperitonealmente a ratas macho en dosis de 200 mg/kg/día durante 20 días o en dosis de 800 mg/kg/día por 30 días, no produce cambios o alteraciones en la espermatogénesis⁽⁸¹⁾ De los estudios de toxicidad preclínicos efectuados en ratas, se demostró que las dosis de 700 y 1.400 mg/kg de *M. ilicifolia* no influyen en el test de rotación en rueda en relación con el grupo control (tiempo de permanencia del animal en una rueda giratoria), ni altera el tiempo de sueño inducido por fenobarbital. No pudo establecerse la DL₅₀ ya que megadosis de 10.880 mg/kg no provocaron efectos tóxicos de consideración en los animales utilizados en el ensayo⁽⁵⁵⁾.



También fue evaluada la farmacología y toxicología (aguda y subcrónica) de una mezcla 1:1 de *M. ilicifolia* y *M. aquifolia* en ratas y ratones, demostrando el preparado ser atóxico cuando se administra en forma aguda o en forma prolongada (2-3 meses, vía oral) en dosis cientos de veces mayores que las ingeridas por el hombre. No fueron observados efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad, como tampoco demostró ser un agente teratogénico o inductor de teratogenicidad. Sólo en administración intraperitoneal se observaron algunos efectos sobre SNC, tales como narcolepsia y estado depresivo general ⁽⁸²⁾.

Estudios toxicogenéticos para evaluar la actividad antimutagénica de las infusiones de *M. ilicifolia* en presencia de activación metabólica, demostraron una alta y significativa inhibición de la mutagenicidad inducida por aflatoxina B₁, 2-aminofluoreno y 2-aminoantraceno, empleando tanto *Salmonella* TA-98 como TA-100, a dosis entre 25–500 mg/placa. La mayor inhibición mutagénica se observó con un 75% de las dosis ^(83, 84).

Otros estudios de mutagenicidad *in vitro*, demostraron que los extractos de *M. ilicifolia* no producen alteraciones cromosómicas en células de médula ósea ni alteran la división celular correspondiente a células de raíz de *Allium cepa*. A la luz de estos resultados los investigadores concluyeron que el consumo de infusiones de *Maytenus ilicifolia* es seguro cuando se administra en las dosis y durante el tiempo establecidos por la medicina tradicional ⁽⁸⁵⁾.

Contraindicaciones

Se ha mencionado que esta planta podría reducir la secreción láctea en mujeres que amamantan ⁽⁸⁶⁾. Los diferentes estudios de fecundidad realizados en ratas arrojan resultados contradictorios, por lo que se desaconseja el empleo de infusiones o extractos de congrosa durante el primer trimestre de embarazo ⁽⁸⁰⁾.

Interacciones

No se han descrito.

Estatus legal

La hoja de *M. ilicifolia* especie se encuentra incorporada en el fascículo n° 4 de la Farmacopea Brasileira, 4° Edición ⁽⁵⁾ y en el listado de plantas para registro simplificado ⁽⁸⁷⁾. En Brasil, *M. ilicifolia* ha sido incorporada dentro de los proyectos de asistencia sanitaria de varios municipios pertenecientes

a estados del sur del país (Maringá, Curitiba, Guaruva, etc.). En Argentina, ha sido recientemente incorporada en Atención Primaria de la Salud. Al respecto, la Asociación Argentina de Fitomedicina ha firmado convenios con los Ministerios de Salud de Intendencias pertenecientes a las provincias de Misiones, Santa Fe y Buenos Aires, para su distribución gratuita entre los sectores desfavorecidos de la población.

Dirección de contacto

Jorge R. Alonso
Asociación Argentina de Fitomedicina
Buenos Aires, Argentina
e-mail: fitomedicina@sinectis.com.ar

Amelia Henriques
Faculdade de Farmácia - UFRGS
Av Ipiranga 2752, 90.610-000
Porto Alegre RS, Brazil
e-mail: ameliahenriques@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Cabrera A. Flora de la Provincia de Buenos Aires. Colección INTA. Tomo IV. Buenos Aires, 1965.
2. Hurrell J, Bazzano D, Arbustro I. Biota Rioplatense VIII. Buenos Aires: Edit. LOLA, 2003
3. Okano R. Estudos taxonômicos do gênero *Maytenus* (Celastraceae) do Brasil extra-amazônico. Tese de Doutorado. Campinas, Brasil: Univ. Estadual de Campinas, 1992.
4. Melillo de Magalhães P. Agrotecnología para el cultivo de espinheira santa o sombra de toro. En: Martínez J, Bernal H, Cáceres A. (Eds.). Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales de Iberoamérica. CYTED, Convenio Andrés Bello, 2000.
5. Farmacopeia Brasileira 4ª. Ed, Fascículo 4, 2002.
6. Debiasi Alberton M., de Barcellos Falkenberg D, de Barcellos Falkenberg M. Análise cromatográfica de fitoterápicos a base de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). Rev Brasil Farmacogn 2002; 12 (Supl.): 11-13.
7. Vilegas JHY, Lanças, FM, Wauters, J, Argenot, L. Characterization of adulteration of "Espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium* – Celastraceae) hydroalcoholic extracts with *Sorocea bomplandii* (Moraceae) by High-Performance thin layer Chromathography. Phytochemical Anal 1998; 9: 263-266.
8. Sharapin N, Henriques AT, Zuanazzi JAS, Mentz LA, Vignoli da Silva M, De Oliveira P, et al. *Maytenus ilicifolia* (espinheira santa). Monografía Ripofito-CYTED.
9. Born GCC. Plantas Mediciniais da Mata Atlântica (Vale do Ribeira - São Paulo): Extrativismo e Sustentabilidade. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, 2000. 289p.
10. Ferreira R, Subtil J, Subtil T, Niero R. Estudo da morfologia e anatomia de algumas espécies de espinheira santa encontradas em Itajaí-SC. IVª Jornada Catarinense de Plantas Medi-



- nais. Abstract P-183. Itajaí-SC. 15-18 de setembro de 2003.
11. Niero R, Subtil J, Subtil T, Ferreira R. Análise fitoquímica comparativa de amostras comerciais contendo espinheira santa. IV^o Jornada Catarinense de Plantas Mediciniais. Abstract P-123. Itajaí-S.C. 15 – 18 de setembro de 2003.
 12. Gonzalez FG, Portela TY, Stipp EJ, Di Stasi LC. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. *J Ethnopharmacol* 2001; 77: 41-47.
 13. Niero R, Moser R, Busato A, Yunes R, Reis A, Filho V. A comparative chemical study of *Maytenus ilicifolia* Mart. Reiss and *Maytenus robusta* Reiss. *Z Naturforsch* 2001; 56: 158-161.
 14. Arenas P, Moreno Azorero R. Plants of common uses in Paraguayan folk medicine for regulating fertility. *Econ Bot* 1977; 31: 298-301.
 15. González Torres D. Catálogo de Plantas Medicinales (alimentos y útiles) utilizadas en Paraguay. Asunción, Rep. del Paraguay, 1986.
 16. Silva Araújo JE, Lucas V. Catálogo de extratos Fluidos, Nova Edição, Silva Araújo e Cia. Ltda. Rio de Janeiro, 1930.
 17. Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus Ed., 2004.
 18. Bandoni A. Survey of Argentine medicinal plants. *Folklore and Phytochemical Screening. II Econ Bot* 1976; .30 (2): 161-166.
 19. Soraru SB, Bandoni AL. Plantas de la medicina popular argentina. Buenos Aires: Ed. Albatros, 1978. 153p
 20. Toursarkissian M. Plantas Medicinales de la Argentina. Buenos Aires, Argentina: Edit. Hemisferio Sur, 1980.
 21. Crovetto M. Las plantas utilizadas en medicina popular en el Noroeste de Corrientes (Argentina). *Miscelánea* 1981; 69: 1-140.
 22. Corrêa P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. IBDF. Vol. 6. Rio de Janeiro. Brasil, 1984.
 23. D'Ávila MC. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Faculdade de Medicina e Pharmacia de Porto Alegre. These. 1910. 155f.
 24. Cruz GC. Dicionário da Plantas úteis no Brasil. 2 Ed. Rio de Janeiro: Ed Civilização Brasileira, pp.335-336, 1982.
 25. Alonso Paz E, Bassagoda M, Ferreira F. Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales. Montevideo: Editorial Fin de Siglo, 1992.
 26. González M, Vallarino A. Plantas de la Medicina Vulgar del Uruguay. Montevideo: Talleres Gráficos Cerrito, 1937.
 27. Nossack AC, Celeghini RMS, Lanças FM, Yariwake JH. HPLC-UV and LC-MS analysis of quinonemethides triterpenes in hydroalcoholic extracts of "espinheira santa" (*Maytenus aquifolium* Martius, Celastraceae) leaves. *J Braz Chem Soc* 2004; 15(4): 582-586
 28. Ohsaki A, Imai Y, Naruse M, Ayabe S, Komiya K, Takashima J. Four New Triterpenoids from *Maytenus ilicifolia*. *J. Nat Prod* 2004; 67: 469-471.
 29. Cordeiro PJM, Vilegas JHY, Lancas FM. HRGC-MS analysis of terpenoids from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* ("espinheira santa"). *J Braz Chem Soc* 1999; 10 (6): 523-526.
 30. Mossi A, Cansian R, Carvalho A, Dariva C, Oliveira J, Mazutti M, Filho I, Echeverrigaray S. Extraction and characterization of volatile compounds in *Maytenus ilicifolia*, using high-pressure CO₂. *Fitoterapia* 2004; 75: 168-178.
 31. Leite J, Rastrelli L, Romussi G, Oliveira A, Vilegas J, Vilegas W, Pizza C. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3796-3801.
 32. Soares L, Oliveira A, Ortega G, Petrovick P. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *J Pharmaceut Biomed Anal* 2004; 36: 787-790.
 33. Oliveira A, Zaho Hua W, Gontuo C, Recio R, Almeida V, Ferreira P, Vieira M. Efeito das folhas de *Maytenus ilicifolia* sobre a secreção gástrica de ácido. Abstract P-055. Anais XII^o Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba, Paraná, 1992.
 34. Zhu N, Sharapin N, Zhang J. Three glucosides from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry* 1998; 47(2): 265-268.
 35. Lacourt L, Nolla D. Índice de nutrientes no extrato aquoso de 4 plantas medicinais brasileiras. IV^o Jornada Catarinense de Plantas Mediciniais. Abstract P-199. Itajaí, S.C. 15-18 de setembro de 2003.
 36. Radomski M, Wisniewski SC. Tannin and total content of N, P, Mg, K, Fe, Mn, Cu, Zn, Al, B and Si, in *Maytenus ilicifolia* Mart. leaves. Abstract P-318. Wocmap II^o. Mendoza, Argentina. Noviembre 1997.
 37. Cipriani T, Mellinger C, Gorin P, Iacomini M. An arabinogalactan isolated from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*. *J Nat Prod* 2004; 67: 703-706.
 38. Lima O, Coelho J, Weigert E, Albuquerque I, Lima D, Souza M. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XXXVI. Sobre a presença de maitenina e prismerina na parte cortical das raízes de *Maytenus ilicifolia* procedente do Brasil Meridional. *Ver Instit Antibiot* 1971; 11(1): 35-39.
 39. Buffa W, Bolzani VD, Furlan M, Pereira SIV, Pereira AMS, Franca SC. In vitro propagation of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) as potential source for antitumoral and antioxidant quinomethide triterpenes production. A rapid quantitative method for their analysis by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *ARKIVOC* 2004; 6: 137-146.
 40. Buffa W, Corsino J, Bolzani VD, Furlan M, Pereira AMS, Franca SC. Quantitative determination of cytotoxic friedo-noroleanane derivatives from five morphological types of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Phytochem Anal* 2002; 13 (2): 75-78.
 41. Itokawa H, Shirota O, Ikuta H, Morita H, Takeya K, Itaka Y. Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry* 1991; 30 (11): 3713-3716.
 42. Shirota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhasca*. *J Nat Prod* 1994; 57 (12): 1675-1681.
 43. Shirota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *J*



Nat Prod 1997; 60 (2): 111-115.

44. Itokawa H, Shirota O, Ichitsuka K, Morita H, Takeya K. Oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia* J Nat Prod 1993; 56 (9): 1479-1485.

45. Itokawa H, Shirota O, Morita H, Takeya K, Iitaka Y. Cango-rins F-J, 5 additional oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. J Nat Prod 1994; 57 (4): 460-470.

46. Ahmed MS, Fong HHS, Soejarto DD, Dobberstein RH, Waller DP, Morenoazorero R. High-performance liquid-chromatographic separation and quantitation of maytansinoids in *Maytenus ilicifolia*. J Chromatog 1981; 213 (2): 340-344.

47. Pullen CB, Schmitz P, Hoffmann D, Meurer K, Boettcher T, von Bamberg D, Pereira AM, Franc SC, Hauser M, Geertsema H, van Wyke A, Mahmud T, Floss HG, Leistner E. Occurrence and non-detectability of maytansinoids in individual plants of the genera *Maytenus* and *Putterlickia*. Phytochemistry 2003; 62: 377-387.

48. Carlini E, Macaúbas C, Menezes M, Pereira V. Toxicologia pré-clínica da *Espinheira-Santa* (*Maytenus ilicifolia*). Publicação CEME, PPPM 1988; 4: 49-66.

49. Souza Formigoni M, Oliveira M, Monteiro M, Da Silveira-Filho N, Braz S, Carlini E. Antitumorogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. J Ethnopharmacol 1991; 34 (1): 21-27.

50. Carvalho E, Martins A, Bassani V, Gonzalez Ortega G, Gutierrez S, Petrovick P. Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. WOCMAP II°. Abstract P-339. Mendoza, Argentina. 10-15 de Noviembre de 1997.

51. Faleiros I, Santos D, et al. Efeito antiulcerogênico de frações hexâmicas das folhas de *Maytenus ilicifolia*. Abstract P-42. XII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba, Paraná, 1992.

52. Jorge R, Leite J, Oliveira A, Tagliati C. Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antitumorogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. J Ethnopharmacol 2004; 94: 93-100.

53. Macaúbas C, Menezes M, Souza Gomes N, Carlini E. Estudio da eventual ação antiúlcera gástrica do bálsamo (*Sedum* sp), folha-da-fortuna (*Bryophyllum calycinum*), couve (*Brassica oleraceae*) e da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) em ratos. Publicação CEME, PPPM 1988; 1: 13-20.

54. Oliveira Souza M, et al. Antitumorogenic activities of two species of *Maytenus* in laboratory animals. J Ethnopharmacol 1991; 34 (1): 21-27.

55. Tabach R, Carlini E. Avaliação toxicológica e anti-ulcerogênica de um novo extrato de *Maytenus ilicifolia*. In: XVI Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Abstract P- 214. Anais do XVI Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Recife. PE, 2000.

56. Tabach R, Oliveira W. Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss produced by a jet spouted bed dryer. Pharmazie 2003; 58 (8):573-576.

57. Ferreira P, De Oliveira C, De Oliveira A, Lopes M, Alzamora F, Vieira M. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. Planta. 2004; 10.

58. Martins A, Bassani V, González Ortega G, Gutierrez S, Petrovick P. Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. Acta Farm Bonaerense 2003; 22 (1): 29-34.

59. Pereira Soares A, Rodriguez R, Cerdeira R, Franca S. Isolamento de metabólitos de *Maytenus ilicifolia* associadas á ação antiúlcera gástrica. Anais XII° Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba, 1992.

60. Queiroga C, Dias P, Possenti A, Carvalho J. Avaliação da atividade antiulcerogênica de friedelina e friedelan-3-ol isolados das folhas de *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). XV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Resumos 03.124, 1998.

61. Queiroga C, Silva G, Dias P, Possenti A, De Carvalho J. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3-beta-ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia*. J Ethnopharmacol 2000; 72 (3): 465-8.

62. Martins A, Gonzalez Ortega G, Bassani V, et al. Validation of the spectrophotometric tannin quantitation method by coprecipitation with casein in *Maytenus ilicifolia* aqueous extract. WOCMAP II°. Abstract P- 449, Mendoza, Argentina. Noviembre 1997.

63. Bossolani M. Mecanismo molecular da ação anti-secreto- ra ácida gástrica de extratos e frações isoladas de *Maytenus ilicifolia* Mart. e *Maytenus aquifolium* Mart. Tese de mestrado. Departamento de Farmacologia. UNIFESP, 2000.

64. Geocz S, Vilela M, Chaves B, Ferrari A. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de *Maytenus ilicifolia*. In: Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras. Central de Medicamentos. CEME. Ministerio da Saúde. Pp. 75-87, 1988.

65. Carlini E, Frochten G. Toxicologia Clínica (Fase I.) da "espinheira santa" (*Maytenus ilicifolia*). Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinheira santa" e outras). Central de Medicamentos. AFIP, Brasil. Pp. 67-73, 1988.

66. Hartwell J. Plants used against cancer. A survey. Lloydia 1968; 31: 114-121.

67. Fox B. Medicinal Plants in Tropical Medicine: Natural Products in Cancer Treatment from Bench to Clinic. Trans. Royal Society Trop. Medicine Hygieny 1991; 85: 22-25.

68. Monache F, et al. Maitenin: a new antitumoral substance from *Maytenus* spp. Gazzetta Chimica Italiana 1972; 102: 317-320.

69. Ferreira de Santana C, et al. Primeiras observações sobre emprego da maitenina em pacientes cancerosos. Rev do Instituto de Antibióticos 1971; 11 (2): 37-49.

70. Foglio M, Rehder V, Duarte M, Muller C, Queiroga C. Screening da atividade antimicrobiana de extratos e frações ativas de plantas medicinais através de ensaios bioautográficos in vitro. 3° Congresso Internacional de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos, Chile, 1999.

71. Gonçalves de Lima O, et al. Sustancias antimicrobianas de plantas superiores. Revista do Instituto de Antibióticos 1971; 11 (1): 37-39.

72. Fernández J, Olano I, Vázquez A, Ferreira F, Bassagoda M, Vero S, et al. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales

uruguayas III. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, 1996.

73. Amani S, Isla M, Vattuone M, Poch M, Sampietro A. Estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas. WOCMAP IIº. Abstract P-364. Mendoza, Argentina. 10-15 de Noviembre de 1997.

74. Robledo M, Kramer F, Bargardi S. Ensayos de actividad antimicrobiana de extractos crudos de *Maytenus ilicifolia* (congorosa). Abstract P-41. Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. 29-31 de octubre de 2003. Posadas, Misiones.

75. Morello A, Muñoz O, Zelada U, Repetto Y. Enfermedad de Chagas: Actividad de sesquiterpenos aislados de maitenes chilenos. WOCMAP IIº. Abstract P-291, Mendoza, Argentina. 10-15 de Noviembre de 1997.

76. Cunico M, Cirio G, Miguel O, Miguel M, Montrucchio D, Aver C, et al. Contribuição ao estudo da atividade antifúngica de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. (Celastraceae). *Rev Brasil Farmacogn* 2002; 12 (2): 69-73.

77. Melo S, Soares F, Da Costa R, Da Silva C, et al. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. *Mutat Res* 2001; 496 (1-2): 33-38.

78. Hnatyszyn O, Moscatelli V, García J, Rondina R, Costa M, Arranz C, et al. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pigs. *Phytomedicine* 2003; 10 (8): 669-674.

79. Menezes M, Carlini E. Efeitos farmacológicos da adminis-

tração aguda da *Espinheira-Santa* (*Maytenus ilicifolia*). Publicação CEME, PPPM 1988; 3: 37-47.

80. Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. *Contraception* 2002 ; 65 (2): 171-175

81. Montanari T, De Carvalho J, Dolder H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss on spermatogenesis. *Contraception* 1998; 57 (5): 146-147.

82. Oliveira Souza M, Monteiro M, Macaubas C, Barbosa V, Carlini E. Pharmacological and toxicological effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J Ethnopharmacol* 1991; 34 (1): 29-41.

83. Vargas V, Guidobono G, Henriquez J. Genotoxicity of plants extracts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; 86 (2): 67-70.

84. Horn R, Vargas V. Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the Salmonella/microsome assay. *Mutagenesis* 2003; 18 (2): 113-118.

85. Leiva M, Oliveira R, Mantovaini M, Pimenta V. Effects of *Maytenus ilicifolia* Mart. and *Bauhinia candicans* Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells. *Genet Molec Biol* 2002; 25 (1): 85-89.

86. Coimbra R; Silva E. Notas de Fitoterapia. Catálogo de dados principais sobre plantas utilizadas em medicina e farmacia. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Lab. Clínico Silva Araújo, 1958.

87. Ministerio da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Resolução N.89 de 16 de março de 2004. Diário Oficial da republica Federativa do Brasil. DOU, 18 de março de 2004.

Revista de Fitoterapia



Complete ahora su colección

6 € por ejemplar
(a partir de 3 ejemplares)

Colección completa: 75 €

OFERTAS VÁLIDAS PARA TODOS LOS EJEMPLARES
HASTA EL NÚMERO DE DICIEMBRE DE 2005

Para solicitar ejemplares sueltos, atrasados
o colecciones completas contacte con Edi-
ciones Rol, S.A. (C/. Sant Elies, 29 · 08006 Bar-
celona · Tel. 932 002 762 · Fax 932 002 762 · rol@
e-rol.es), o consulte en www.fitoterapia.net.