

# *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. y Oncología

Joan Martínez Guijarro  
Dr. en Ciencias Biológicas

ONCOLOGY AND *UNCARIA TOMENTOSA* (WILLD.) DC. MARTÍNEZ J.

**Key words:** Phytotherapy. Herbology. Cat's claw. *Uncaria Tomentosa*. Alcaloyds. Antitumoral. Apoptosis. Immunostimulation. Chemoprotective.

**English abstract:** From the discovery of peruvian cat's claw, a plant widely used in folkmedicine, there have been many research about its action in immunology, and in tumoral diseases' treatment. The results obtained from these investigations can explain us more about its physiological and mode of action.

**Palabras clave:** Alcaloides. Antitumoral. Apoptosis. Inmunoestimulación. Quimioprotección. Uña de gato.

**Resumen:** Desde el descubrimiento europeo en la medicina etnobotánica peruana de la uña de gato hasta la actualidad, se han sucedido las investigaciones en el campo de la Inmunología para el tratamiento de los procesos tumorales. Los datos que se aportan sobre sus diferentes mecanismos de acción avalan los resultados que se han obtenido con su utilización para el tratamiento del cáncer.

228

## Introducción

Es evidente que, desde hace algunos años, las plantas medicinales están siendo objeto de ensayos científicos, con la finalidad de ofrecer una terapia eficaz en la lucha contra el cáncer, al igual que sucede en otros campos terapéuticos. Tan solo basta citar como referencia los estudios que se están realizando, entre otras sustancias, con el *taxol*<sup>1</sup>, un diterpeno extraído del tejo (*Taxus brevifolia* y *T. baccata*); la *vimblastina* y *vincristina*<sup>2</sup>, los alcaloides de la vinca (*Catharanthus roseus*); la *camptotequina*<sup>3</sup>, procedente de la corteza de *Camptotheca acuminata*, y el ácido *betulínico*<sup>4</sup>, un triterpeno pentacíclico presente en varias especies vegetales.

Si bien la mayoría de estudios realizados hasta el mo-

mento dentro del ámbito de la inmunología son ensayos *in vitro*, los resultados confirman las expectativas creadas en torno a plantas cuyo uso tradicional en el tratamiento de diferentes enfermedades del sistema inmunológico ya se viene realizando en la medicina etnobotánica.

La uña de gato (*Uncaria tomentosa* (Willdenow ex Roemer and Schultes DC.), es una liana perteneciente a la familia de las *Rubiaceae*, que crece en la pluvisilva amazónica, y cuyos estudios de sus propiedades inmuoestimulantes y antitumorales se iniciaron en los años 70 en Europa (Figura 1).

Existe bastante documentación sobre la composición química y las propiedades farmacológicas de la uña de gato, así como sobre las variedades, las partes a utilizar,

especies con las que se confunde...

Diferentes trabajos científicos realizan una revisión correcta y exhaustiva a nivel quimiosistemático y sobre las propiedades farmacodinámicas de los principios activos de la *U. tomentosa*<sup>5-14</sup>.

En este artículo se pretende hacer énfasis solamente en los estudios recientes que demuestran las propiedades inmunológicas, antitumorales, antimutagénicas y quimio-protectoras de la uña de gato.

## La uña de gato en la medicina tradicional peruana

El Doctor Hildebert Wagner, científico reconocido in-

ternacionalmente por sus investigaciones farmacológicas de diversas plantas medicinales en el campo de la Inmunología, ha afirmado recientemente que el extracto de *U. tomentosa* se encuentra entre las especies inmunoestimulantes más potentes que ha examinado su laboratorio<sup>15</sup>.

A pesar de que los estudios farmacológicos sobre la capacidad inmunoestimulante de la uña de gato se iniciaron en Institutos de Investigación de Austria, Alemania, Italia y Perú, la planta está enmarcada en la etnobotánica medicinal indígena de varios países de Sudamérica.

Pueblos como los Ashánika, los Bora, los Aguaruna, los Campa, los Cashibo, los Conibo y los Mashiguenga, entre otros, han venido utilizando desde hace siglos esta planta como base de su medicina chamánica.

Desde la época de los pueblos precolombinos, (quienes la consideraban como una planta mágica), hasta la actualidad, la uña de gato ha sido un remedio habitual para el tratamiento de múltiples desórdenes que abarcan procesos inflamatorios, asma, úlcera gástrica, diabetes, tumoraciones, cáncer, procesos virales, irregularidades menstruales e incluso gonorrea, entre otras aplicaciones<sup>11</sup>.

Tradicionalmente, la forma de administración más utilizada por los nativos peruanos ha sido el cocimiento y la maceración de la raíz, la corteza y las hojas, si bien se utiliza también la infusión e incluso la tintura, en la que además del alcohol se combina con otras plantas, como la sangre de drago (*Croton dracooides* y *C. lesleri*).

## Composición

Actualmente se habla de la existencia de tres variedades y dos quimiotipos de *U. tomentosa* (Willd.) DC., una conteniendo alcaloides indólicos y oxindólicos pentacíclicos, y otra con alcaloides indólicos y oxindólicos tetracíclicos (Figura 2)<sup>12</sup>.

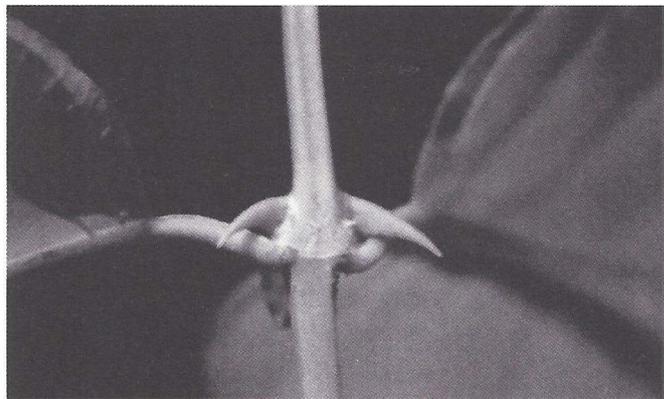


Figura 1. *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C.

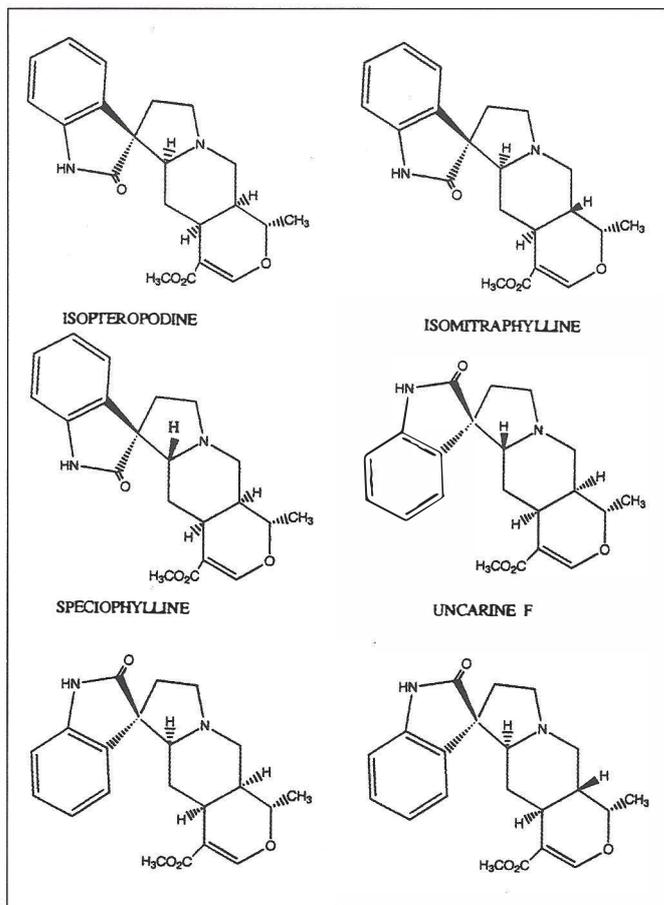


Figura 2. Estructura de algunos de los alcaloides de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.<sup>11</sup>

Hasta ahora se han identificado como principales componentes de la planta nueve alcaloides pentacíclicos y ocho tetracíclicos, ocho glicósidos del ácido quinóico, cuatro triterpenos polihidroxilados, un precursor alcaloídico (*5 $\alpha$ -carboxistrictosidina*), ácido ursólico y oleanoico, polifenoles derivados de la epicatequina y de

la procianidina, y una fracción esteroide ( *$\beta$ -sitosterol*, *campesterol* y *stigmasterol*)<sup>12</sup>.

## Farmacología

Los primeros estudios que se realizaron para dilucidar las propiedades farmacológicas

El doctor Hildebert Wagner ha afirmado que la *Uncaria tomentosa* se encuentra entre las especies inmunoestimulantes más potentes que ha examinado su laboratorio

La uña de gato  
presenta  
también  
una acción  
antimutagénica,  
antioxidante  
y citostática,  
antileucémica

cas de los diferentes compuestos de la uña de gato, los llevaron a cabo principalmente dos equipos de investigación.

El Dr. Wagner y sus colaboradores se centraron sobre todo en la composición alcaloídica de la raíz de la planta y las propiedades inmunoestimulantes de la *isopteropodina*, *pteropodina*, *isomitrafalina*, e *isorincofilina*<sup>5</sup>; y la Dra. Aquino y sus colaboradores que aislaron los glicósidos del ácido quinóico de la corteza de la parte aérea y la corteza de la raíz, y evidenciaron su función antivírica<sup>7</sup> y antiinflamatoria<sup>8</sup>.

Además de estas acciones inmunoestimulantes<sup>6,14</sup>, antivírica<sup>7</sup> y anti-inflamatoria<sup>8-10,16-18</sup>, la uña de gato presenta también una acción antimutagénica, antioxidante<sup>9,10,19</sup>, y citostática (*isorincofilina*)<sup>19</sup>, anti-leucémica (*isópteropodina*, *pteropodina*, *isomitrafalina*, *uncarina F* y *especiofilina*)<sup>20</sup>, antiagregante plaquetaria<sup>21,22</sup> (*rincofilina*), hipotensora<sup>23</sup> (*hirsutina*, *mitrafalina* y *rincofilina*) y diurética<sup>24</sup> (*mitrafalina*).

Otras acciones descritas para los principios activos de la uña de gato son la disminución de los lugares de unión específicos para los receptores de estrógenos<sup>25</sup>, y la mejoría de los procesos de memoria en casos de disfunción de los procesos colinérgicos (*uncarina E*, *uncarina C*, *mitrafalina*, *rincofilina* e *isorincofilina*)<sup>26</sup>.

Recientemente se ha evidenciado en ratas con inflamación intestinal crónica inducida con indometacina, y tratadas con un extracto acuoso de *U. tomentosa*, que la acción antiinflamatoria de la uña de gato se debe a que previene la activación del factor transcripcional NF- $\kappa$ B, inhibiendo la expresión de los genes que se inducen durante el proceso inflamatorio, como el gen que regula la transcripción de la óxido nítrico sintasa, atenuando así la producción de un agente proinflamatorio como es el óxido nítrico<sup>9</sup>. Los mismos autores apuntan también a una inhibición en la producción del TNF $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral)<sup>10</sup>.

## Toxicidad

Sobre la toxicidad de la *U. tomentosa* se han publicado diversos bioensayos, de los cuales destaca el realizado *in vitro* con un extracto acuoso de uña de gato, para evaluar la toxicidad de diferentes concentraciones del extracto sobre células de ovario de hámster y bacterias (*Photobacterium phosphoreum*)<sup>27</sup>.

Utilizando cuatro sistemas de evaluación de toxicidad diferentes: rojo neutro (NR), que cuantifica la inhibición del crecimiento celular; contenido proteico total (KB); Tetrazolium (MTT), que evalúa el daño mitocondrial, y Microtox, un indicador de la toxicidad en las bacterias, los autores del estudio concluyen que el hallazgo más significativo de sus resultados es la ausencia de efectos tóxicos de los extractos de la *U. tomentosa* en los diferentes bioensayos utilizados.

## *U. tomentosa* como inmunoestimulante

La uña de gato activa el sistema inmunitario de forma inespecífica sobre monocitos, histiocitos y granulocitos<sup>28,29</sup>. Los efectos de la uña de gato se deben principalmente a los alcaloides oxindólicos pentacíclicos de la planta unidos al complejo "tanino", que aumentan la reactividad del sistema inmunitario.

Se ha podido constatar un aumento del número de monocitos de la circulación periférica en fase activa en varios ensayos *in vitro*. En pacientes enfermos se ha observado que siete días después del tratamiento con *U. tomentosa* se produce un incremento entre un 30 y un 50% del número de monocitos circulantes<sup>30</sup>.

Los granulocitos aumentan su poder fagocitario entre un 23 y un 60,5% (según la concentración del extracto -test de Braudt-), mientras que los linfocitos no presentan alteraciones de comportamiento a concentraciones

de 1, 0.1, 0.01 mg de extracto/ml sangre, comprobándose que en presencia de antígenos la *U. tomentosa* produce un incremento de la proliferación de linfocitos B y T normales.

Este efecto estimulador se produce porque las células endoteliales humanas (EA. hy 926) en presencia de los alcaloides oxindólicos pentacíclicos son capaces de liberar ciertos factores, todavía no identificados, que activan los linfocitos T y actúan como factores de diferenciación celular de los linfocitos B<sup>14</sup>. De modo similar, estos alcaloides oxindólicos pentacíclicos estimulan los macrófagos alveolares de rata para que secreten las citoquinas IL-1 e IL-6, implicadas en el desencadenamiento de la cascada de activaciones defensivas del sistema inmunitario<sup>31</sup>.

Desde hace algunos años tanto en Europa como en Norteamérica, la uña de gato ha despertado un gran interés en el tratamiento de enfermedades como el cáncer o las inmunodeficiencias.

En un seguimiento llevado a cabo con 13 pacientes infectados con el virus VIH, con edades comprendidas entre los 24 y 38 años, a los que se les suministró de forma diaria 20 mg de extracto hidroclórico de *U. tomentosa* (conteniendo 12 mg/g de alcaloides oxindólicos pentacíclicos totales) durante varios meses (2,5 y 5 meses), se obtuvo una normalización del número de leucocitos circulantes al término del periodo de seguimiento<sup>13</sup>.

En los pacientes cuyos valores eran inferiores a 4.000 leucocitos/ $\mu$ l de sangre se produjo un aumento, mientras que en los pacientes con valores superiores a 8.000 leucocitos/ $\mu$ l de sangre se observó un descenso del mismo.

A pesar de que no se obtuvieron cambios en el cociente celular T4/T8, el recuento linfocitario relativo y absoluto incrementó de forma significativa en los 13 pacientes, pasando de un 24% de media a un 33,7%.

## Propiedades antitumorales de la *U. tomentosa*

La uña de gato representa en la actualidad un recurso natural muy valioso en la lucha contra el cáncer, sobre todo en sus estadios avanzados.

Esta liana ha demostrado ser muy efectiva utilizada sola o combinada con otras plantas en el tratamiento de neoplasias diferenciadas e indiferenciadas, independientemente del origen embriológico de las neoplasias: epitelial, endotelial o mesotelial<sup>32</sup>.

Entre 1984 y 1989 se realizó un seguimiento en 1308 pacientes aquejados de diferentes neoplasias malignas en estadio IV o avanzado (Tabla 1), a los que se les trató con diferentes plantas medicinales.

Entre los tratamientos tanto de planta individual como combinada, destacó la *U. tomentosa*, que demostró ser la más potente en el tratamiento del cáncer de próstata, de mama, de ovario, cáncer gástrico, leucemias, linfomas y rhabdomiosarcomas.

Se obtuvo una reducción de la sintomatología en el 82% de los casos. Desde los quince días de tratamiento se obtuvo una reducción del tamaño del tumor primario, producido en primera instancia por una disminución del edema peritumoral. También se produjo una reducción inicial de las metástasis, que osciló entre el 3% para la metástasis de piel y el 9% para la metástasis visceral. El tumor primario se estabilizó en el 13% de los casos en las primeras semanas.

El tiempo de supervivencia de los cánceres avanzados, que se encontraba limitado entre 2 y 18 meses, mostró una importante tasa de supervivencia a los 2 y 5 años (Tabla 1).

El efecto antitumoral de la *U. tomentosa* se ha evidenciado en ensayos *in vitro* con cultivos de células tumorales animales<sup>30</sup> y humanas<sup>12,20,27,33</sup>.

En células fibroblásticas transformadas SV-40 de ra-

Tabla 1. Efecto del tratamiento fitoterapéutico con *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. sobre la supervivencia en cánceres avanzados<sup>32</sup>

Neoplasia	Nº de casos	Supervivencia a 2 años	Supervivencia a 5 años
Cerviz	541	168 (31%)	49 (9%)
Gástrico	249	127 (51%)	52 (21%)
Mama	232	107 (46%)	39 (17%)
Pulmón	138	32 (23%)	3 (2%)
Páncreas	58	4 (7%)	0
Ovario	21	10 (48%)	5 (24%)
Próstata	20	16 (80%)	10 (50%)
Linfomas	18	14 (78%)	3 (16%)
Tiroides	17	3 (18%)	0
Rabdomiosarcoma	7	3 (43%)	3 (43%)
Leucemia	7	4 (57%)	3 (43%)
Total	1.308	488 (37%)	167 (13%)

tón, tratadas con un 0,2% de extracto acuoso, metanólico y mixto de uña de gato, se constata un descenso de la mitosis del 42, 65 y 70% respectivamente en las células transformadas, mientras que no se observa ningún efecto sobre las células normales<sup>30</sup>.

Por otro lado, se obtiene una inhibición de la proliferación de linfoblastos y líneas celulares linfoblastoides humanas dependiente de la concentración de alcaloides oxindólicos pentacíclicos en el medio de cultivo<sup>12,27</sup>. Esta inhibición varía del 100% con una concentración de 1µM, hasta un 72% con una dilución 1:4 de los alcaloides<sup>12</sup>.

Sobre líneas celulares leucémicas humanas (HL60 -línea leucémica mieloblástica aguda- y U-937 -línea celular de linfoma-), los alcaloides oxindólicos pentacíclicos *isópteropodina*, *pteropodina*, *isomitrafalina*, *uncarina F*, *mitrafalina* y *especiofilina*, demuestran poseer un efecto antiproliferativo, al inducir la diferenciación de las células HL60 a granulocitos y de las células U-937 a macrófagos, superando así el bloqueo de la maduración celular característico de la leucemia aguda humana 120. Es importante destacar que de los anteriores alcaloides citados, la uncarina F presenta el efecto inhibitorio más pronunciado, dado que la dosis IC50 (concentración requerida para inhibir el 50% de las células leucémicas), es la más baja. Además, este alcalo-

ide, a esta misma concentración, no produce inhibición de las células progenitoras obtenidas a partir de médula ósea humana normal.

También sobre la línea celular humana K562 (línea leucémica mielógena crónica), se obtiene una inhibición de la proliferación de forma dependiente de la dosis<sup>33</sup>. Las investigaciones realizadas sobre estas líneas celulares malignas aportan la primera evidencia directa de la existencia de un mecanismo de inducción selectiva de apoptosis, como la principal propiedad antitumoral de la *U. Tomentosa*, en la que no estarían implicados directamente los alcaloides oxindólicos, y no por una inducción a la necrosis como lo hacen otros tratamientos<sup>33</sup>.

Una característica particular del extracto acuoso de *U. tomentosa* en este proceso es el retraso en el inicio de su inducción, que puede darse a las 48 ó 72 h de contacto del extracto con las células, contrariamente a lo que sucede con la mayoría de compuestos quimioterápicos, que producen la apoptosis entre 3 y 24 h.

El intervalo de tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros cambios morfológicos característicos de la apoptosis y la muerte celular, varía según la célula y el compuesto inductor. Sin embargo, una vez que aparecen las

La uña de gato activa de forma inespecífica el sistema inmunitario

## Demostró ser la más potente en el tratamiento del cáncer de próstata, de mama, de ovario y de linfomas

primeras modificaciones estructurales, son muy pocas horas las que pasan hasta la muerte celular y su reabsorción mediante fagocitosis (fase de ejecución).

La inducción de la apoptosis se observa por los cambios morfológicos que presenta la célula como consecuencia de la fragmentación internucleosómica del DNA.

La apoptosis inducida por la quimioterapia y la radioterapia se denota principalmente por la presencia de fragmentos de ADN de doble hebra. En el caso de la uña de gato, el daño causado al ADN se detecta por la presencia tanto de fragmentos de ADN de doble hebra como hebra sencilla, a un nivel a partir del cual los mecanismos nucleares de reparación del ADN no tienen capacidad para restablecer la estructura normal, desencadenándose así una cascada de procesos citotóxicos que conducen irremediablemente a la muerte celular.

De forma preliminar se demostró esta capacidad de segmentación o escisión del ADN celular, en un estudio de la uña de gato (Óscar Schuler<sup>9</sup>) en un sistema bacteriano específico<sup>34</sup>.

Los análisis demostraron que la uña de gato contiene componentes bioactivos que segmentan el ADN bacteriano, proceso que podría ser activado por oxígeno, actuando el cobre como catalizador de la reacción.

La capacidad de segmentación específica que posee la uña de gato, es decir, su acción específica sobre la célula cancerígena respetando la célula sana, hace totalmente válida esta planta en la lucha contra los procesos tumorales.

### Propiedades antimutagénicas de la *U. tomentosa*

Una de las causas que se ha apuntado como origen de los procesos tumorales subyace en la incapacidad celular para reparar las lesiones que se pueden producir en el ADN celular.

La reparación del ADN celular es importantísima para mantener la estabilidad genómica y la viabilidad celular. Cuando la célula no tolera o no puede reparar el daño producido por agentes oxidantes, se produce la apoptosis. Este último mecanismo es un mecanismo de defensa contra la inestabilidad genómica.

Sin embargo, cuando la célula no posee la capacidad de reparar su ADN, puede producirse una propagación de las lesiones genéticas que conducen a la aparición del cáncer.

En este sentido, la uña de gato ha demostrado en ensayos en animales de experimentación que posee la capacidad de aumentar la reparación del ADN celular, en presencia de sistemas inductores de mutagénesis<sup>35,36</sup>.

En concreto, cuando se suministró oralmente un extracto acuoso de *U. tomentosa* a ratas hembras Wistar-Furth tratadas con radiación  $\gamma$ , se obtuvo un aumento de la reparación de las roturas de hebra sencilla o de doble hebra de las moléculas de ADN en los esplenocitos tratados con la radiación<sup>35</sup>. La mejoría comparada respecto al grupo control irradiado mostró ser importante para la supervivencia celular.

Los resultados se explican por los efectos antioxidantes de la uña de gato, observados también por otros autores, quienes obtuvieron la protección frente a la apoptosis de células epiteliales y macrófagos en un sistema de inducción mediante peroxinitrito<sup>9</sup>. En este estudio, la uña de gato degradó directamente el peroxinitrito atenuando la muerte celular inducida por este agente.

### Propiedades quimioprotectoras de la *U. tomentosa*

La utilización de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las tumoraciones ha demostrado las restricciones a que están sometidos debido a los efectos tóxicos no selectivos que presentan sobre los tejidos normales.

Toxicidad hematológica, neutropenia, defectos en el funcionamiento de los leucocitos polimorfonucleares y plaquetas, así como el impacto sobre la supresión de la médula ósea, son algunos de los efectos tóxicos de muchos de los fármacos antineoplásicos utilizados.

En un seguimiento de inducción química de leucopenia, mediante la utilización de una antraciclina, en animales de experimentación tratados con un extracto acuoso de uña de gato carente de alcaloides indólicos, se obtuvo una recuperación rápida en los animales al cabo de 24 horas del número de leucocitos plasmáticos ( $n^{\circ}/l$ ), siendo además la recuperación de las diferentes fracciones celulares, linfocitos y neutrófilos, proporcional y más natural cuando se comparó respecto a Neupogen<sup>®</sup> (un factor estimulador de la colonia de granulocitos)<sup>36</sup>.

Los autores de este estudio señalan que los resultados demostrarían un efecto directo mieloestimulante, vía acción de un mediador citoquímico. Como segunda posibilidad, apuntan la capacidad antioxidante y reparadora del ADN celular, ya que los tratamientos con quimio y radioterapia producen una inhibición de los enzimas responsables de la reparación genómica<sup>35</sup>.

## Conclusión

La uña de gato demuestra que la utilización de esta planta sola o combinada con otras plantas o tratamientos (quimio y radioterapia) representa una alternativa en el tratamiento multidisciplinario del cáncer avanzado.

Presenta un efecto antineoplásico significativo, ya que además de disminuir la sintomatología puede aumentar la supervivencia del individuo.

En los casos en los que esta planta se utiliza como coadyuvante de los tratamientos quimio o radioterápicos, incrementa el efecto neoplásico de dichos tratamientos, al

mismo tiempo que los hace más tolerables y disminuye los efectos secundarios y/o tóxicos asociados al tratamiento.

De los diferentes estudios presentados se desprende que la *Uncaria Tomentosa* presenta mecanismos de acción diferentes pero complementarios. Por un lado produce una estimulación inespecífica del sistema inmunitario, haciéndolo más sensible a la presencia de los antígenos, y por otro tiene una acción directa sobre las células tumorales y metastásicas, ya sea por inhibición de su proliferación como por la inducción de la apoptosis celular.

Por último, cabe destacar su potente efecto antioxidante, que evita la degradación y mutación del genoma celular, alterando la supervivencia de la célula.

Aunque parezca existir una aparente contradicción entre la inducción de la apoptosis por fragmentación del ADN celular y el papel estimulador de la reparación del ADN, no debe olvidarse que estos resultados se han obtenido trabajando con diferentes sistemas: células malignas<sup>20,33</sup>, sistemas oxidantes<sup>9,10</sup> y sistemas con radiación  $\gamma^{35}$  o UV<sup>10</sup>; y que la selectividad de la uña de gato se ha demostrado trabajando con células cancerígenas y células sanas<sup>16,19,20,31</sup>.

Los alcaloides oxindólicos pentacíclicos han sido descritos como uno de los principios activos más importantes de la planta a nivel del sistema inmunitario; sin embargo, conviene no olvidar que otros principios como los derivados

del ácido quinóico o los fitosterol<sup>8,37</sup>, también están implicados en las propiedades terapéuticas de la uña de gato.

La uña de gato debe de considerarse en su totalidad como un fitocomplejo en el que si bien los alcaloides desempeñan un papel principal, es necesaria la presencia de otros componentes de la planta capaces de sinergizar la acción de la *U. tomentosa* sobre las diferentes patologías en las que se puede utilizar.

## Bibliografía

1. Hong FD, *et al.* Carcinogenesis 1999;20(7):1161-8.
2. Parker RJ, Finlay JL. Oncologist 1996;1(6):381-93.
3. Nieves-Neira W, Pommier Y. International Journal of Cancer, 1999;82(3):396-404.
4. Fulda S, *et al.* Intern J Cancer 1999;82(3):435-41.
5. Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K. Planta Medica 1985; 50:419-23.
6. Cerri R, *et al.* Journal of Natural Products 1988;51(2): 257-61.
7. Aquino, *et al.* Journal of Natural Products 1989;52(4): 679-85.
8. Aquino, *et al.* Journal of Natural Products 1991;54(2): 453-9.
9. Sandoval-Chacón M, *et al.* Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:1279-89.

10. Sandoval M, *et al.* Free Radic Biol Med 2000;29(1):71-8.
11. Obregón LE. Uña de gato "Cat's claw". 3ª Edición. Ed. Instituto de Fitoterapia Americana 1995;169.
12. Laus G, Brössner D, Keplinger K. Phytochemistry 1997;45:855-60.
13. Reinhard KH. J Altern Complement Med 1999;5(2):143-51.
14. Keplinger K, *et al.* Journal of Ethnopharmacology 1999; 64:23-34.
15. Wagner HKM. Phytochemistry of Medicinal Plants; Record of advanced Phytochemistry, 29. New York: Plenum, 1995;1-18.
16. Wurm M, *et al.* Planta Médica 1998;64:701-417.
17. Senatore A, *et al.* Boll Soc Ital Biol Sper 1989;65(6):517-20.
18. Castañeda O, *et al.* Sociedad Peruana de Reumatología 1998;13.
19. Rizzi R, *et al.* Journal of Ethnopharmacology 1993;38:63-77.
20. Stuppner H, *et al.* Planta Médica 1993;59:A583.
21. Chan-Xun C, *et al.* Acta Pharmacologia Sinica 1992;13 (2):127-30.
22. Jin R.M, *et al.* Acta Pharmacologia Sinica 1991;25:246-9.
23. Yano, *et al.* Planta Médica 1991;57:403-5.
24. Gorman M, *et al.* Lloydia 1964;27:214.

25. Salazar EL, Jayme V. Proc West Pharmacol Soc 1998;41: 123-4.
26. Mohamed A, *et al.* J Pharm Pharmacol 2000;52 (12):1553-61.
27. Santa María A, *et al.* Journal of Ethnopharmacology 1997; 57:183-7.
28. Mestanza M. Biodiversidad y Salud Mar 1999;1:16-9.
29. Egusquiza V. Biodiversidad y Salud Mar 1999;1:20-2.
30. Keplinger K. Informe Técnico para Laboratorios Tracker 1990;10.
31. Lemaire I, *et al.* Journal of Ethnopharmacology 1999;64: 109-15.
32. Mirez F. Fitoterapia en el cáncer avanzado. Simposium Fitoterapia en el Uso Médico. Lima-Perú, 1989;8.
33. Sheng Y, *et al.* Anticancer Research 1998;18:3363-8.
34. Sánchez de Viala, *et al.* 2nd International Congress of Phytomedicine. September 11-14, Munich, Germany, 1996.
35. Sheng Y, *et al.* Journal of Ethno-pharmacology 1999;69: 115-26.
36. Sheng Y, *et al.* Phytomedicine 2000;7(2):137-43.
37. Senatore A, *et al.* Boll Soc Ital Bio Sper 1989;65(6):517-20.