



La etnobotánica y etnofarmacología de *Gentianella alborosea* (Gilg) Fabris y *Gentianella nitida* (Griseb.) Fabris (familia Gentianaceae) utilizadas en Perú: Una revisión

Susana Rubio-Guevara, Cyntia Blanco-Olano, Karyn Olascuaga-Castillo, Juan E. Valdiviezo-Campos

Mini Review

Resumen

Antecedentes: Las especies *Gentianella alborosea* (Gilg) Fabris y *Gentianella nitida* (Grisebach) Fabris (familia Gentianaceae) son muy empleadas en la medicina tradicional de Perú, bajo el nombre de “hercampuri”, principalmente para aliviar dolores estomacales, como hepatoprotectoras, depurativas, hipoglucemiantes, diuréticas y para el tratamiento de la obesidad e hipercolesterolemia.

Objetivo de la revisión: El objetivo de esta revisión es describir las características etnobotánicas y etnofarmacológicas de *G. alborosea* y *G. nitida*, para incrementar el desarrollo de la base de datos científicos que justifique y optimice los usos de las plantas medicinales del Perú.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en bases de datos y motores de búsqueda Google académico, Scielo, Scopus y PubMed con los términos ‘*Gentianella alborosea*’, *Gentiana alborosea* Gilg, ‘*Gentianella nitida*’, ‘*Gentianella*’, ‘Gentianáceas’, ‘hercampuri’ utilizando operadores booleanos.

Resultados: Ambas especies son usadas indistintamente bajo el nombre de “hercampuri” y su principal indicación es para el tratamiento de enfermedades hepáticas, hipercolesterolemia y diabetes. Su fitoquímica muestra la presencia de

alcaloides, xantonas, flavonoides y compuestos fenólicos, diferenciándose por los tipos de secoiridoides y/o sesterterpenos, responsables de su actividad biológica.

Conclusiones: *G. alborosea* no ha demostrado efectos hepatoprotectores, hipoglucémicos e hipolipemiantes ya que ninguno de los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* muestran resultados concluyentes, sin embargo es seguro en las dosis usadas en medicina tradicional. En cambio, *G. nitida* si demostró efectos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antifúngicos, antibacterianos, antioxidantes *in vitro* y hepatoprotectores. Según lo expuesto sería más recomendable utilizar la *G. nitida* bajo el nombre de “hercampuri” en medicina tradicional.

Correspondence

Susana Rubio-Guevara*, Cyntia Blanco-Olano, Karyn Olascuaga-Castillo, Juan E. Valdiviezo-Campos

Facultad Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo. Av. Juan Pablo II s/n. 13011. Trujillo-Perú

*Corresponding Author: srubio@unitru.edu.pe

Ethnobotany Research & Applications
19:15 (2020)

Palabras clave: hercampuri, hepatoprotector, fitoquímica, actividad biológica, xantonas, amarogentina

Antecedentes

El Perú es considerado uno de los 12 países megabiocdiversos, con una flora variada calculada en aproximadamente 25,000 especies. Por lo tanto, alrededor del 10% de la flora mundial crece en Perú y el 30% de estas plantas son endémicas. La población utiliza aproximadamente 5000 plantas peruanas para 49 propósitos o aplicaciones diferentes (1400 especies se describen como medicinales), esto hace del Perú un país rico en medicina tradicional (Busssmann & Sharon 2014). La medicina tradicional y complementaria (MTC) influyen en el estado de salud de la población y contribuyen a satisfacer las necesidades en esta materia, por lo que constituye una parte importante y con frecuencia subestimada de los servicios de salud. La estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023 tiene la finalidad de aplicar planes de acción que refuercen el papel de la MTC en el mantenimiento de la salud de las personas, mediante políticas y programas nacionales, disponibilidad y asequibilidad a todas las poblaciones del país y la promoción del uso terapéutico racional de la MTC entre los profesionales y los usuarios mediante la ampliación de la base de conocimientos de las especies vegetales (OMS 2013).

Asimismo, en los últimos años, se ha impulsado el interés en terapias alternativas y el uso de la medicina tradicional, debido a la ineficacia de los fármacos químicos tradicionales, por la existencia de cepas multirresistentes, abuso y uso incorrecto de los fármacos sintéticos y la aparición de nuevas enfermedades que no responden al tratamiento convencional. También, porque los costos de dichos fármacos se hacen cada vez más inaccesibles para la gran mayoría de la población mundial (Cowan 1999). Sin embargo, en algunos casos, el uso de las plantas medicinales se basa en preparados que carecen de sustento científico (químico, farmacológico y terapéutico) que cuestiona su validez como una medicina alternativa útil en el campo médico clínico (OMS 2013). Por ello, se requiere dotar de base científica el uso terapéutico de las plantas medicinales a través de estudios como la caracterización fitoquímica y ensayos biológicos que comprueben su efectividad y nivel de toxicidad, así como la elucidación de las moléculas responsables de los efectos, lo cual que constituye el primer paso de la investigación etnobotánica y etnofarmacológica (Mathur & Hoskins 2017).

La familia de las Gentianaceae incluye muchos árboles, matorrales y hierbas de zonas tropicales y templadas con diversos tipos de flores de distintas coloraciones que son muy apreciados en las poblaciones por sus colores y su belleza (Vidari & Vitafinzi 2010). La familia de las Gentianaceae fue descrita por primera vez en el año 1789 por el francés Antoine-Lautent de Jussieu (1748-1836), pero es a partir del siglo XIX con los estudios de De Candolle (1824-1873) que numerosos botánicos se dedicaron al estudio de esta familia hasta la actualidad, es así que se han publicado una revistas completas que recogen la filogenia, la clasificación, la biogeografía, la palinología (ciencia que estudia el polen, las esporas y las existencia de algas), la fitoquímica y la morfología de toda la familia de Gentianaceae (Struwe & Albert 2002, Struwe & Pringle 2018).

La familia de las Gentianaceae tiene una distribución cosmopolita (con excepción del continental Antártico) con una mayor diversidad de taxones en las regiones templadas y subtropicales. Crecen predominantemente en las zonas alpinas de regiones templadas de Asia, de Europa y del continente Americano. Sin embargo, algunas especies se encuentran también en África norte-occidental, en Australia oriental y en Nueva Zelanda (Vidari & Vitafinzi 2010). Además las *Gentianaceae* están entre las familias más estudiadas en cuanto a sus metabolitos secundarios que, a menudo son característicos de la familia, del género o, incluso, de cada especie, y se les ha atribuido numerosas actividades biológicas contra graves enfermedades como cáncer, diabetes, estados inflamatorios, demencia senil e hipercolesterolemia (Singh 2008, Struwe & Pringle 2018).

En el Perú la familia Gentianaceae es reconocida por presentar alrededor de 15 géneros y aproximadamente de 170 especies mayormente hierbas y arbustos. En el 2006 se reconocieron 103 especies endémicas en siete géneros, que ocupan principalmente las regiones ecológicas de la Puna Húmeda y Seca, Páramo y Bosque Muy Húmedo Montano, entre los 1000 y 5100 m de altitud, y sólo 33 de estas especies se encuentran dentro de áreas protegidas. Los géneros de *Gentianella* y *Macrocarpaea* tienen el mayor número de especies endémicas (Castillo *et al.* 2006, Mostacero 2005). Las especies *Gentianella alborosea* y *Gentianella nitida* son las más conocidas del género *Gentianella*, y son muy empleadas en la medicina tradicional de Perú, bajo el nombre de "hercampuri", principalmente para aliviar dolores estomacales (como coleréticas y colagogas), para combatir las fiebres producidas por el paludismo, como remedio para la hepatitis, como hepatoprotectoras,

depurativas, hipoglucemiantes, diuréticas, reguladoras de la presión sanguínea y para el tratamiento de la obesidad e hipercolesterolemia (Moreno *et al.* 2016, Mostacero 2005, Pérez *et al.* 2011).

La presente revisión tiene objetivo describir las características etnobotánicas (taxonomía, nombres comunes, distribución geográfica y hábitat, descripción de la especie, uso tradicional, formas de preparación, composición química, entre otros) y etnofarmacológicas (estudios *in vitro* e *in vivo* y posibles aplicaciones terapéuticas) de *Gentianella alborosea* y *Gentianella nitida*, para incrementar el desarrollo de la base de datos científicos que justifique y optimice los usos de las plantas medicinales del Perú.

Material y Métodos

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda en bases de datos y motores de búsqueda Google académico, Scielo, Scopus y PubMed con los términos '*Gentianella alborosea*', '*Gentiana alborosea* Gilg', '*Gentianella nitida*', '*Gentianella*', '*Gentianáceas*', '*hercampuri*' y se utilizó los operadores booleanos '*AND*'/'*OR*'.

Criterios de inclusión y exclusión: La revisión de la literatura se limitó a artículos científicos originales y de revisión, libros digitales, tesis (de grado, maestría y doctoral), páginas web de organismos internacionales (OMS, FAO) que abordan las especies estudiadas. Se descartaron los resultados

de páginas que no contengan información de valor científico. No se limitó por año de publicación, aunque se introdujo como límite que la lengua de los estudios fuera inglés o español. Se analizó además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión.

Extracción de datos: En la búsqueda inicial se encontraron 5346 entradas, sin embargo se excluyeron las que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados, y finalmente se seleccionaron 50 artículos entre originales, revisiones, libros, páginas web y tesis. Para proceder a la selección se revisaron los resúmenes y, en caso necesario, los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo de estudio.

Análisis de datos: Para cada artículo revisado se registró el nombre del autor y año de publicación, tipo y nombre de la de fuente, Lugar de procedencia y tipo de muestra, y resumen de los hallazgos encontrados.

Resultados

Los principales resultados de la búsqueda se encuentran estructurados en las Tablas 1 y 2, y sirvieron de base para la elaboración de la presente revisión.

Tabla 1. Principales estudios encontrados sobre *G. alborosea*.

Autor	Tipo/Revista	Lugar de procedencia/ Tipo de muestra	Resumen de los hallazgos encontrados
De Feo 1992	Artículo original Fitoterapia 63(5): 417-440.	Huancabamba Planta entera	Etnobotánica: nombres comunes, modo de uso, indicaciones
Kawaharaa <i>et al.</i> 2000	Artículo original Phytochemistry 53: 881-884.	Huaraz Extracto metanólico- clorofórmico	Aislamiento y elucidación de sesterterpenoide alborosina junto con xantonas y compuestos fenólicos.
Acero N <i>et al.</i> 2006	Artículo original Fitoterapia 77: 475-477.	Cuzco Extracto metanólico	Alta actividad de eliminación de radicales y un efecto apoptótico dependiente de la dosis sobre las células HeLa*.
Castillo <i>et al.</i> 2006	Artículo de revisión Revista Peruana de Biología 13(2): 339s - 354s	-	Descripción de las características etnobotánicas de ambas especies: <i>G. alborosea</i> y <i>G. nitida</i> .
Novoa <i>et al.</i> 2008.	Artículo original Anales de la Facultad de Medicina 69(1):40 - 41.	No especifica.	No tuvo un efecto regenerador en el hígado graso no alcohólico inducido por tetracloruro de carbono en ratas Holtzman macho.

Bussmann <i>et al.</i> 2009	Artículo original Ethnobotany Research & Applications 7:399-407	Encuesta etnobotánica sobre uso tradicional	En el caso de hercampuri sólo fue citada por un paciente y está en el puesto N°42 de importancia siendo citada para el control de la presión arterial.
Vidari & Vitafinzi 2010	Artículo de revisión La Granja 11(1): 3-14.	-	Describe los fitoconstituyentes de <i>G. alborosea</i> y sus estudios de actividad biológica.
Pérez <i>et al.</i> 2011	Artículo original Pueblo cont. 22(2): 421-426	No especifica. Extracto de Cloroformo, etanol, agua y HCl	31 especies clasificadas según nombre común y usos tradicionales. Planta con el nombre común "Hercampuri" fue clasificada como <i>Gentianella thyrsoides</i> y se refirió su uso para el dolor de muelas y como antidiabética. Análisis fitoquímico: esteroides, quinonas, flavonoides, cardiotónicos, taninos, antocianinas, y alcaloides.
Ugaz <i>et al.</i> 2012	Artículo original CIMEL (17)1:18- 23	No especifica/Extracto acuoso	No se pudo determinar el efecto sobre la esteatosis hepática no alcohólica inducida por dieta hiperlipídica en ratas Holtzman hembras.
Castro <i>et al.</i> 2014	Artículo original Ciencia e Investigación 5(1): 23-29	Junín Extracto acuoso y etanólico	Se determinó la presencia de alcaloides, flavonoides, taninos, saponinas, y glicósidos así como la determinación cualitativa y cuantitativa de Cr (III).
Carraz <i>et al.</i> 2015	Artículo original Journal of Ethnopharmacolo gy 166: 185–199	Chiclayo, Huaraz Extracto etanólico	Etnofarmacología: usos tradicionales. No mostró una actividad antiproliferativa significativa contra células Hep3B (IC 50 ≤ 50 µg/mL).
Moreno <i>et al.</i> 2016	Artículo original SABER 28(3): 546-557	Machala, Ecuador Encuesta etnobotánica	Representa el 3-9% de plantas medicinales que se expenden en Machala, recomendada como hipoglicémico. No se utiliza con frecuencia para la venta de fitofármacos elaborados a partir de plantas medicinales, específicamente para la diabetes, por lo que no se realizaron las pruebas para identificar constituyentes fitoquímicos, o su capacidad antioxidante.
Aranda <i>et al.</i> 2018	Artículo original Revista Peruana de Medicina Integrativa 3(3):132-7	Junín Extracto acuoso liofilizado (EAL)**	El EAL de <i>G. alborosea</i> no mostró toxicidad en la prueba de letalidad de <i>Artemia salina</i> (IC50 > 1000 µg/mL),
Rojas <i>et al.</i> 2018	Artículo original Integrative Cancer Therapies 17(1): 52– 64.	Encuesta de uso de medicina tradicional en cáncer de hígado.	Solo reportaron su uso para el mantenimiento de la salud (individuos no cancerosos).
Mostacero 2005	Tesis doctoral Universidad Nacional de Trujillo	Exploraciones botánicas que cubrieron los recorridos desde la Costa (nivel del mar), La Región Altoandina (Jalca y Puna), Valles Interandinos y algunas áreas de las Vertientes Orientales.	Etnobotánica: taxonomía, caracterización edáfica, climático, fenológico, fitogeográfico y etnomedicinal de <i>G. alborosea</i> .
Rodríguez & Almeida 2009	Tesis de grado. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.	Lima Extracto acuoso liofilizado.	No presentó acción genotóxica ya que no mostró daño significativo a nivel de células germinales
Pinedo J 2010.	Tesis de grado. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana	Lima Extracto acuoso liofilizado.	No era genotóxico en los linfocitos de ratas albinas cepa Holtzman.

Mujica R 2017	Tesis de grado Universidad Inca Garcilaso de la Vega	Encuesta de uso tradicional en pacientes de acude a consulta externa del CAMEC	Se reporta uso tradicional para disminuir colesterol sérico y bajar de peso.
Quiroz AA 2018	Tesis de grado Universidad Los Ángeles-Chimbote (ULADECH)	Junín Extracto acuoso liofilizado	No tiene efecto reductor sobre los niveles de colesterol sérico en sangre de <i>Rattus rattus</i> var. albinus
Orillo R 2018	Tesis de grado/Universidad Nacional de Cajamarca	Encuesta etnobotánica en los mercados de la ciudad de Cajamarca entre 2003- 2017 y el acopio de plantas medicinales en la ciudad de San Marcos.	Etnobotánica: usos en medicina tradicional para enfermedades del estómago (raíz), del hígado, del sistema óseo, sistema nervioso, colesterol elevado, diabetes, inflamación (hojas) en extracto acuoso.

*Células HeLa: células de cultivo celular de cáncer cérvico-uterino.

**Extracto acuoso liofilizado (EAL): Material vegetal, que mediante un proceso de extracción sólido-líquido y posterior liofilización, sufre una deshidratación completa, sin hacer variar su composición química.

Tabla 2. Principales estudios encontrados sobre *G. nitida*.

Autor	Tipo/Revista	Lugar de procedencia/ Tipo de muestra	Resumen de los hallazgos encontrados
Lacaille <i>et al.</i> 1996	Artículo original Planta Medica 62: 365-367	Cuzco Extracto metanólico de toda la planta	Se aislaron e identificaron doce metabolitos conocidos por HPLC- UV y/o por métodos espectroscópicos como secologanosido, amaroswerina, amaroargentina (secoiridoides), isoorientina (C-glucosiflavona), mangiferina, demetilbellidifolin-8-O- glucósido, norswertianina 1-O- glucósido swertianina 1-O- primeverósido, swertianina 8-O- glucósido, norswertianina, demetilbellidifolina y swertianina (glucósidos de xantona y agliconas).
Kawahara <i>et al.</i> 1997	Artículo original Chem. Pharm. Bull. 45(10): 1717-1719	No informa Extracto metanólico- diclorometano	Se aisló un nuevo sesterterpenoide nitidasina, junto con xantonas y compuestos fenólicos.
Kawahara <i>et al.</i> 1999	Artículo original Chem. Pharm. full. 47(9): 1344-1345.	No informa Extracto metanólico- diclorometano	Se aisló un nuevo sesterterpenoide nitiol, que posee actividad de mejora de la expresión del gen IL-2 en una línea de células T humanas.
Kawahara <i>et al.</i> 2001	Artículo original Chem. Pharm. Bull. 49(6): 771-772.	Huaraz Extracto metanólico	Se aislaron glucósidos secoiridoides: amaronitidina, amaroswerina y decentapicrina A.
Callo <i>et al.</i> 2001	Artículo original Bol. Soc. Quím. Peru 67:195-206.	Junín Extracto metanólico- diclorometano	Se aislaron xantonas y un flavonoide: Swertianina, Swerchirina, Mangiferina, Isoorientina, Desmetilbellidifolin-8-O- glucósido, Gentsina, Norswertianina, Gentiseina, Desmetilbellidifolina. Se demostró capacidad hipoglicémica tanto en animales normoglicémicos como en aquéllos con diabetes experimental inducida por aloxano (efectos similares: Bellidifolina, Swertianina y mangiferina).
Rojas <i>et al.</i> 2004	Artículo original Fitoterapia 75: 754-757.	Junín Extracto etanólico- metanólico- acetato de etilo	Se evaluó la actividad antimicrobiana y de eliminación de radicales libres. Los microorganismos más susceptibles fueron <i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton</i> <i>mentagrophytes</i> y <i>Microsporium</i>

Lock <i>et al.</i> 2005	Artículo original Acta horticulturae 675 (675): 103-106.	No específica Extracto etanólico	<i>gypseum</i> . La actividad antifúngica se concentró en el 90% de metanol y fracciones no solubles; la actividad de eliminación de radicales libres fue más fuerte en el acetato de etilo y las fracciones no solubles. <i>G. nitida</i> fue una de las plantas con mayor actividad antioxidante <i>in vitro</i> medida por medio del ensayo de eliminación de radicales libres 1,1-difenil-2-picrylhydrazyl (DPPH) Posee propiedades antibacterianas prometedoras contra el acné.
Bussmann <i>et al.</i> 2008	Artículo original Arnaldoa 15(1): 149 - 152.	Mercado mayorista de Trujillo Extracto etanólico y acuoso	Cuatro especies de <i>Gentianella</i> vendidas como "Hercampuri": <i>G. nitida</i> y <i>G. thyrsoides</i> fueron las <i>Gentianaceae</i> más vendidas, pequeñas muestras de <i>G. incurva</i> y <i>G. tristicha</i> . Al menos la mitad comercializada en polvo fino bajo el nombre de "hercampuri". No se encontró <i>G. alborosea</i> .
Bussmann <i>et al.</i> 2013	Artículo original Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 9:37.	Mercado de Aviación en Lima Encuestas etnobotánicas	Se corroboró el efecto hipoglucemiante de las especies de la familia <i>Gentianaceae</i> empleadas en el estudio, observándose un efecto hipoglucemiante a largo plazo alrededor del 40% con la administración del extracto acuoso de <i>Gentianella bicolor</i> .
Bermúdez & Huamán 2015	Artículo original Ciencia y Tecnología 1(2): 93-103	Huancavelica Extracto acuoso	Revisión de las propiedades botánicas, químicas, farmacológicas y clínicas de <i>G. nitida</i> .
Lock <i>et al.</i> 2016	Artículo de revisión Natural Product Communications 11(3): 315-337.	-	Densidad aparente 1,032 g/mL. Con el método de DPPH y ABTS tuvo IC50=145 µg/mL y 1,49 mg/mL respectivamente. La capacidad antioxidante equivalente a ácido ascórbico (AAEAC-DPPH) fue 56 (µg AA/mg ss) y la capacidad antioxidante equivalente a trolox (TEAC-ABTS) fue 87,7 (µg trolox/mg ss). Expresado en FRAP, fue 98,5 (µg FeSO4/mg ss) y 55,6 (µg EAA/mg ss). El contenido de fenoles totales fue 65,8 µg EAG/mg ss y de flavonoides 11,7 µg EQ/mg ss. El extracto acuoso exhibió capacidad antioxidante que guardó correlación con el contenido de compuestos fenólicos.
Carbonel <i>et al.</i> 2016	Artículo original An Fac med. 2016;77(4):333-7	Junín Extracto acuoso	Se demuestra capacidad antioxidante en correlación con el contenido de fenoles totales, protegiendo la actividad de las enzimas antioxidantes hepáticas frente al daño de las ROS* producidas por el paracetamol.
Carbonel 2017	Tesis de maestría. Universidad Nacional Mayor de San Marcos	Junín Extracto acuoso	Se demuestra efecto hipoglucemiante estadísticamente significativo.
Núñez 2018.	Tesis de grado. Universidad Los Ángeles de Chimbote (ULADECH)	Junín Extracto acuoso	

Gentianella alborosea* (Gilg) Fabris*Taxonomía y Sinonimia**

G. alborosea es una especie que pertenece al orden Gentianales, familia Gentianaceae y género *Gentianella*, que tiene como sinónimo *Gentiana alborosea* Gilg (Tropicos.org 2020).

Nombres comunes

En Perú es conocida con los siguientes nombres vulgares o vernaculares: "hercampure", "hercampuri" "hilcampure", "Harumpiri" "té amargo", "té de Chavín", "harcapura", "hir-campurek", "hjircan purek", "té indio" (Bussmann *et al.* 2009a, Castillo *et al.* 2006, Moreno *et al.* 2016, Mostacero 2005).

Descripción botánica

Especie herbácea, pequeña cespitosa de raíz leñosa, anual, perenne; raras veces arbustiva. Sus hojas son casi siempre opuestas, de bordes enteros, sésiles o cortamente pecioladas y arrosetadas. Tiene flores solitarias o dispuestas en cimas terminales, tetrámeras o pentámeras, hermafroditas y actinomorfas, con cáliz tubuloso gamosépalo. Su corola es gamopétala lila y el androceo tiene tantos estambres como pétalos, soldados a la parte interna del tubo corolino. Tiene ovario bicarpelar, unilocular y multiovular con fruto cápsula. Su época de floración es de mayo a julio y su propagación es por semillas (Figura 1) (Castillo *et al.* 2006, Mostacero 2005).



Figura 1. *Gentianella alborosea* (Gentianaceae) encontrada en Cajamarca-Perú (Foto: R.W. Bussmann).

Hábitat y distribución

Crece en suelo tipo arcilloso, areno-arcilloso y/o limo-arcilloso, y en pendientes pedregosas, terrenos rocosos y/o húmedos, barrancos rocoso-arcillosos, quebradas húmedas, laderas abiertas y de arbustos. Se distribuye en la región ecológica de la Puna Húmeda y Seca (PSH) que incluye la franja andina de Arequipa a La Libertad: Puno, Cusco, Cerro de Pasco, Huánuco, Junín, Ayacucho, Áncash, Cajamarca, y en las regiones de la libertad entre 2700 y 4.500 m.s.n.m. Su uso como planta medicinal está ampliamente difundido, explotándose y

extrayéndose poblaciones silvestres; junto con esa amenaza, otra preocupante es la proveniente de contaminación minera (Castillo *et al.* 2006, Mostacero 2005).

Usos medicinales

La parte de la planta que se usa son las hojas y tallos, aunque también se puede usar la planta entera. Se le atribuyen diferentes propiedades: colagogas, coleréticas, reguladoras del metabolismo de las grasas, hipocolesterolémicas, diuréticas, microbicidas y fungicidas, hipoglucemiante, para el

tratamiento de várices, antiguamente, también se utilizaba para combatir la fiebre (posiblemente producida por el paludismo); sin embargo su principal indicación es para enfermedades hepáticas ya sea como hepatoprotector o depurador (Bussmann *et al.* 2009, Carraz *et al.* 2015, Moreno *et al.* 2016, Mostacero 2005, Mujica 2017, Orrillo 2018, Rojas *et al.* 2018). En un estudio realizado en tres centros asistenciales de Lima, se halló que el 42% de personas consideran que conocen algún tratamiento con hierbas medicinales para la hepatitis o como hepatoprotector, de estos el 19% utilizarían “hercampuri” para tal fin (Osorio *et al.* 2010).

Formas de preparación en medicina tradicional

Las formas de utilización de la *G. alborosea* usada en medicina tradicional son tisanas, extractos y tinturas.

Tisanas

Son preparaciones líquidas de la planta medicinal, que se encuentra en concentraciones bajas, y son consumidas regularmente por las personas, como por ejemplo la infusión y la decocción (Torres & Castro 2014).

Infusiones: Al producto vegetal sean flores, hojas o tallos, se agrega agua a la temperatura de ebullición, con el fin de extraer productos solubles con el mínimo cambio en su estructura química, manteniendo gran porcentaje de sus propiedades curativas (Fauron 1994, Torres & Castro 2014). Este método de extracción produce infusiones que, según se informa, son ricas en glucósidos y aceite esencial (Handa *et al.* 2008, Malca *et al.* 2019). Estas preparaciones recomiendan emplear 20-30 g de vegetal en 1 litro de agua, de conservación no mayor a 12 horas (Fauron 1994, Malca *et al.* 2019, Torres & Castro 2014).

Decocción: preparado en base a la porción dura de la planta medicinal, como la corteza, fruto, semilla o raíz, y se somete a un proceso de ebullición que implica la pérdida de sus principios activos debido a la acción del calor durante un tiempo variable (Torres & Castro 2014). Se informa que las decocciones producen la mayor cantidad de glucósidos totales, en comparación con otros métodos de extracción que pueden usar solventes orgánicos como maceración, percolación y extracción de Soxhlet (Handa *et al.* 2008). Para su preparación se recomienda usar 30-50 g de planta medicinal en 1 litro de agua, con una conservación no mayor a una semana (Malca *et al.* 2019, Torres & Castro 2014).

Extractos

Preparación de un producto vegetal en base a un disolvente vaporizable como el éter, agua o alcohol, hasta obtener una consistencia fluida, blanda o seca. La materia prima es el polvo de una planta o de una parte de ella. Pueden ser extractos clásicos (extractos líquidos o fluidos), los extractos blandos (o semisólidos), los extractos secos que son pulverulentos, hidroglicólicos, etc. (Fauron 1994, Torres & Castro 2014)

Tinturas

Las tinturas son preparaciones resultantes de la acción del alcohol etílico, de diferente graduación, o una solución hidrogliceroalcohólica sobre polvos vegetales secos. Pueden obtenerse también a partir de extractos fluidos, zumos vegetales, con o sin adición de un vehículo (Fauron 1994, ESSALUD 2018).

Los remedios acuosos a base de plantas, como las infusiones y decocciones, generalmente se utilizan de inmediato o dentro de un corto tiempo de su preparación. Las tinturas, por otro lado, se pueden preparar, almacenar y usar durante períodos de tiempo mucho más largos (Malca *et al.* 2019).

De acuerdo a los estudios etnobotánicos se encontraron las siguientes formas de preparación (Bussmann *et al.* 2009, Carraz *et al.* 2015, De Feo 1992, ESSALUD 2018, Moreno *et al.* 2016, Mostacero 2005, Mujica 2017, Orillo 2018, Rojas *et al.* 2018):

- Decocción e infusión: Hervir 20-30 g de hojas y tallos (y/o planta entera) por 5 minutos en 1 L de agua.
- Tintura al 20%: Preparar con la parte aérea de “hercampuri” (200 g) y alcohol etílico al 70% c.s.p. 1 L.
- Extracto fluido: Preparar con la parte aérea de “hercampuri” (1 Kg) y alcohol etílico al 70% c.s.p. 1 L.
-

Composición química

Para determinar la composición química de las plantas medicinales, y conocer sus constituyentes biológicamente activos, pueden seguirse metodologías que van desde un análisis fitoquímico preliminar, hasta estudios computacionales de metabolitos. El objetivo de un estudio fitoquímico preliminar es determinar la presencia o ausencia de los principales grupos de metabolitos en una especie vegetal, a saber: alcaloides, antraquinonas y naftoquinonas, esteroides y triterpenos, flavonoides, taninos, saponinas, cumarinas, lactonas terpénicas y cardiotónicos. Dado que cada uno de estos grupos de compuestos está relacionado con actividades biológicas específicas, partiendo de los resultados

obtenidos en el estudio fitoquímico preliminar es posible orientar investigaciones posteriores para el aislamiento, purificación, identificación, cuantificación y elucidación estructural de los principios activos involucrados. Para cumplir con estos objetivos se hacen uso de técnicas experimentales clásicas y modernas tales como: Cromatografía de capa fina (TLC), Cromatografía líquida (LC), Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) analítica y preparativa, cromatografía de gases (CG), técnicas de espectrofotometría UV/Vis (UV-VIS), espectroscopia Infrarroja (IR), espectrometría de masas (MS), espectroscopia de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$), Absorción Atómica (AA) (Sierra *et al.* 2018).

Alcaloides, xantonas, flavonoides y compuestos fenólicos

Kawaharaa *et al.* (2000) encontraron como metabolitos secundarios de *G. alborosea*, a una diversidad de xantonas, flavonoides y compuestos fenólicos a través de cromatografía líquida de baja presión (LP-LC), IR, UV-VIS, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. Asimismo, Castro *et al.* (2014) realizó la investigación fitoquímica cualitativa (marcha fitoquímica) del extracto acuoso y etanólico de *G. alborosea* (recolectada en la zona altoandina de Perú) mediante el uso de reactivos de coloración y precipitación. Se catalogó cualitativamente la presencia del metabolito en presencia como excelente (++++), buena (++) , escasa (+) y nula (-). Se evaluó la presencia de los siguientes metabolitos: alcaloides (Ensayos de Dragendorff, Mayer y Wagner), flavonoides (Ensayos de Shinoda y del Cloruro Férrico o FeCl_3), compuestos fenólicos (FeCl_3), taninos (Ensayos de gelatina y FeCl_3), saponinas (Ensayo de espuma) y glicósidos o azúcares reductores (Ensayos de Fehling y Tollens) (Bussmann *et al.* 2009b). La determinación cualitativa de Cr (III) se realizó mediante reacciones cualitativas a la gota utilizando el reactivo de difenilcarbazida. Se determinó la presencia de flavonoides (++) , taninos (++) , saponinas (+), alcaloides (+), glicósidos (+) y Cr (III).

Los alcaloides y los monoterpenos (iridoide) son clases de compuestos muy difundidos en las plantas, en cambio, las xantonas, estructuralmente similares a los flavonoides (dibenzo- γ -pironas), tienen una distribución mucho más limitada en los tejidos vegetales, siendo las Gentianaceae una de las dos únicas familias fuente de xantonas naturales, en particular en las hojas y en la madera de estas plantas (Kawaharaa *et al.* 2000, Mirzaee *et al.* 2017, Vidari & Vitafinzi 2010).

El estudio químico de doce especies de Gentianaceae que crecen en altiplano Qinghai del

Tibet ha llevado a identificar 17 xantonas: 16 xantonas O-glicosiladas y sólo una xantona C-glicosilada, ya que estas últimas son poco frecuentes de encontrar en la naturaleza (Tabla 3). Las xantonas O-glicosiladas son las más comunes y son fácilmente hidrolizadas en medios enzimáticos o ácidos, a diferencia de las xantonas C-glicosiladas que son más resistentes a la hidrólisis. Asimismo, la mayoría de las xantonas O-glicosiladas tienen el resto de azúcar unido a la posición 1 del núcleo de xantona, lo cual es difícil de explicar considerando la proximidad de la función carbonilo, ya que esto podría crear una tensión en la cadena (Figuras 2a y 2b). Los estudios farmacológicos han demostrado que las xantonas C-glicosiladas influyen de manera beneficiosa sobre las enfermedades de la vesícula biliar mientras las xantonas O-glicosiladas son eficaces en el tratamiento de la hepatitis (Zhang 1999)

Sesterterpeno: Alborosin

Kawaharaa *et al.* (2000) también elucidó la estructura del novedoso sesterterpeno denominado alborosin (Figura 3), obtenido a partir del extracto clorofórmico de *G. alborosea*. Alborosin es el primer ejemplo de seco-sesterterpeno y es uno de los dos sesterterpenos aislados de las Gentianaceae (Kawahara *et al.* 1997). No hay estudios específicos sobre la actividad de este sesterterpeno, sin embargo, en general a esta clase de terpenos, formados por cinco unidades de isopreno, se les atribuye propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas y antiangiogénicas (Jin *et al.* 2003, Lee *et al.* 2008, Wolfender *et al.* 2015).

Secoiridoide glucósido: Amarogentina

Los glucósidos iridoide de *G. alborosea* son los responsables del sabor amargo característico de las Gentianaceae (Vidari & Vitafinzi 2010). Uno de ellos es la amarogentina (AG) (Figura 3), un secoiridoide glucósido considerado la sustancia más amarga en la naturaleza y cuya presencia en *G. alborosea* sólo ha sido reportado por dos autores (Singh 2008, Vidari & Vitafinzi 2010). La estructura de la AG se puede segregar en tres subunidades, con el grupo iridoide (tetrahidropirano) y el resto del ácido trihidroxi-bifenil carboxílico (TBCA) en dos extremos opuestos agrupados por una molécula de glucosa en el medio (Figura 4). La AG tiene diversas propiedades biológicas, entre ellas destaca su actividad antileishmaniásica, ya que inhibe a la enzima topoisomerasa 1 de *Leishmania donovani*, causando la muerte del parásito (Ray *et al.* 1996, Medda S *et al.* 1999). Además se utiliza en la prevención y el tratamiento del cáncer (Patel *et al.* 2019) y presenta también una actividad hepatoprotectora (Dai *et al.* 2018, Mirzaee *et al.* 2017, Zhang *et al.* 2017).

Tabla 3. Xantonas aisladas de doce especies de Gentianaceae que crecen en altiplano Qinghai del Tibet (Zhang 1999).

Número de xantona	Nombre de la xantona	Fuentes
1.	1-O-[β-D-xilopiranosil-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-3,5-dimetoxixantona	<i>Swertia franchetiana</i> H. Smith, <i>Comastoma pedunculatum</i> (Royle ex D. Don) Holub
2.	1-O-[β-D-glucopiranosil]-3,8-dihidroxi-7-metoxixantona	<i>Swertia verticillifolia</i> T. N. Ho et S. W. Liu, <i>Comastoma pulmonarium</i> (Turcz.) Toyohuni, <i>Comastoma pedunculatum</i> (Royle ex D. Don)
3.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-2,3,5,7-tetrametoxixantona	<i>Halenia elliptica</i> D. Don
4.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-2,3,5-trimetoxixantona	<i>Halenia elliptica</i> D. Don
5.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-2,3,4,5-tetrametoxixantona	<i>Halenia elliptica</i> D. Don
6.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-7,8-dihidroxi-3-metoxixantona	<i>Swertia przewalskii</i> Pissiauk, <i>Gentianopsis barbara</i> var. <i>stennocalyx</i> H. W. Li ex T.N. Ho
7.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-8-hidroxi-3,7-dimetoxixantona	<i>Swertia przewalskii</i> Pissiauk, <i>Comastoma falcatum</i> (Turcz.) Toyokuni, <i>Comastoma pedunculatum</i> (Royle ex D. Don) Holub
8.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-7-hidroxi-3,8-dimetoxixantona	<i>Gentianopsis paludosa</i> var. <i>ovato-deltaidea</i> (Burk.) Ma, <i>Gentianopsis barbara</i> var. <i>stennocalyx</i> H. W. Li ex T.N. Ho
9.	1-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-3,7,8-trimetoxixantona	<i>Comastoma pedunculatum</i> (Royle ex D. Don) Holub, <i>Gentianopsis barbara</i> var. <i>stennocalyx</i> H. W. Li ex T.N. Ho
10.	3-O-β-D-glucopiranosil-1,8-dihidroxi-5-metoxixantona	<i>Swertia mussotii</i> Franch.
11.	7-O-β-D-xilopiranosil-1,8-dihidroxi-3-metoxixantona	<i>Swertia mussotii</i> Franch.
12.	7-O-[α-L-ramnopiranosil-(1-2)-β-D-xilopiranosil]-1,8-dihidroxi-3-metoxixantona	<i>Swertia mussotii</i> Franch.
13.	8-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-1,3,5-trimetoxixantona	<i>Lomatogonium rotayum</i> (L.) Fries ex Num
14.	8-O-[β-D-xilopiranosil]-(1-6)-β-D-glucopiranosil]-1,7-dihidroxi-3-metoxixantona	<i>Swertia mussotii</i> Franch, <i>Swertia przewalskii</i> Pissiauk.
15.	8-O-β-D-glucopiranosil-1,5-dihidroxi-3-metoxixantona	<i>Swertia erythrosticta</i> Maxim., <i>Swertia verticillifolia</i> T. N. Ho et S. W. Liu.
16.	8-O-β-D-glucopiranosil-1,3,5-trihidroxixantona	<i>Swertia mussotii</i> Franch, <i>Swertia erythrosticta</i> Maxim., <i>Swertia verticillifolia</i> T. N. Ho et S. W. Liu.
17.	2-C-β-D-glucopiranosil-1,3,6,7-tetrahidroxixantona	<i>Swertia mussotii</i> Franch, <i>Swertia franchetiana</i> H. Smith

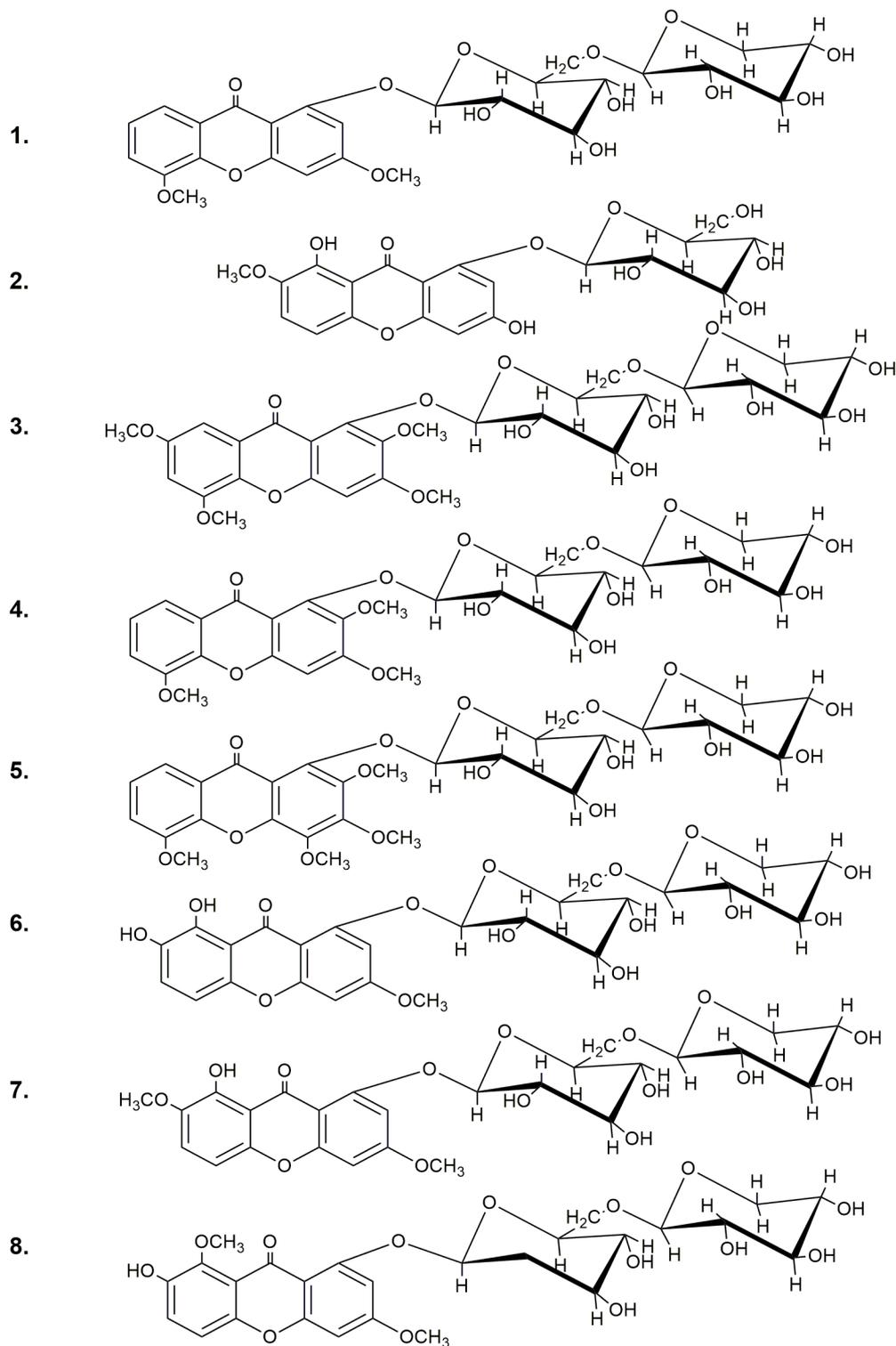


Figura 2a. Estructuras químicas de las 17 xantonas de doce especies de Gentianaceae que crecen en altiplano Qinghai del Tibet (xantonas 1-8).

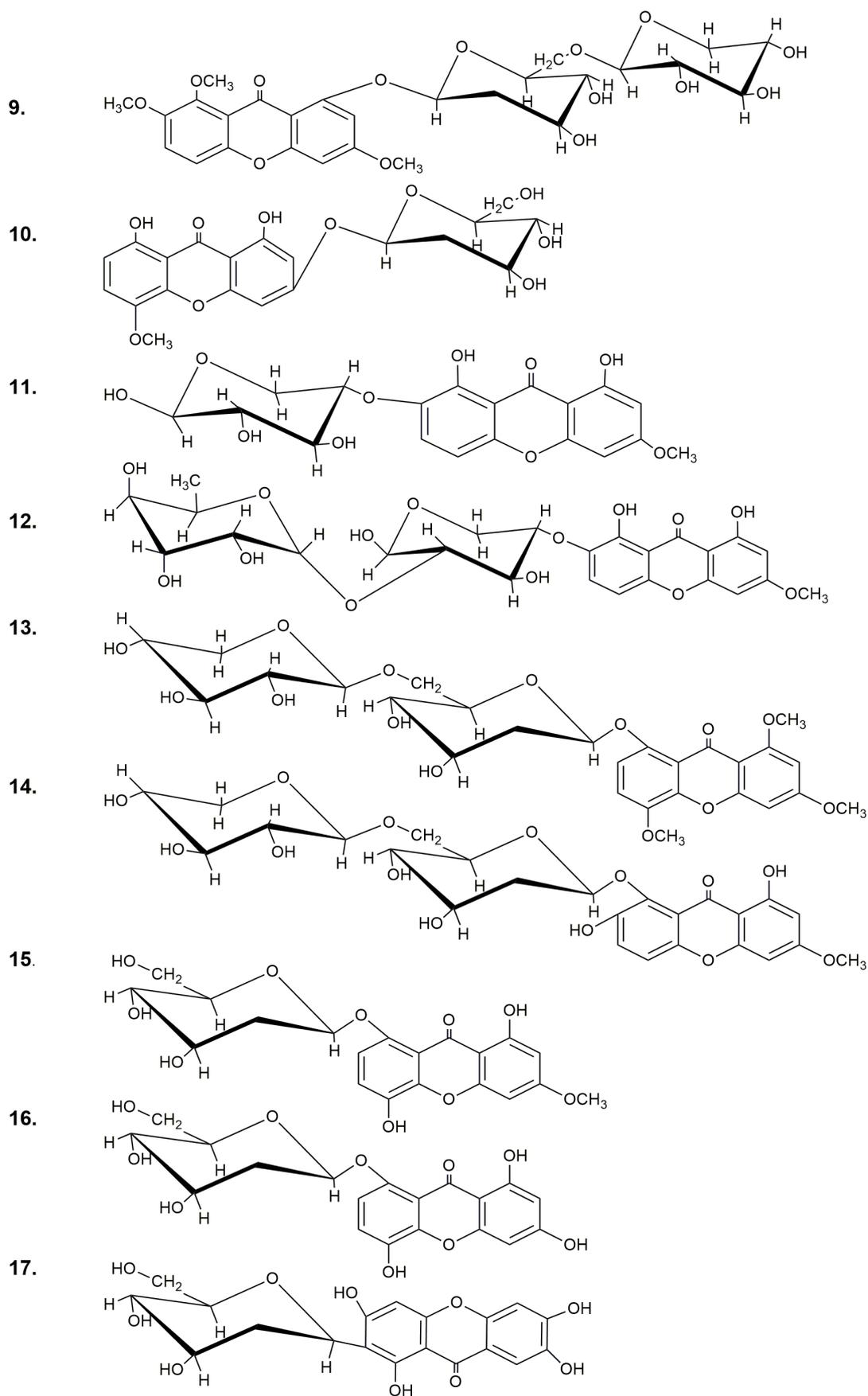


Figura 2b. Estructuras químicas de las 17 xantonas de doce especies de Gentianaceae que crecen en altiplano Qinghai del Tibet (xantonas 9-17).

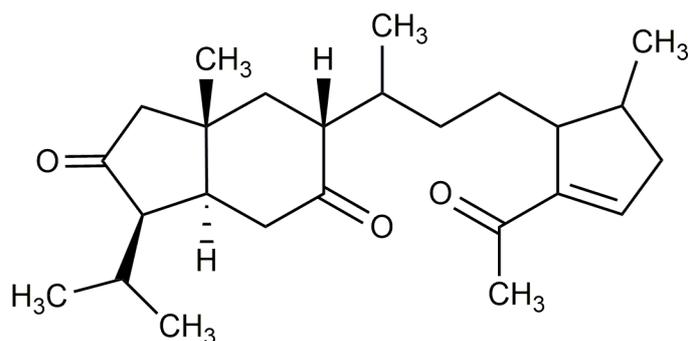


Figura 3. Estructura química del alborosin aislado de *G. alborosea* (Kawahara *et al.* 2000).

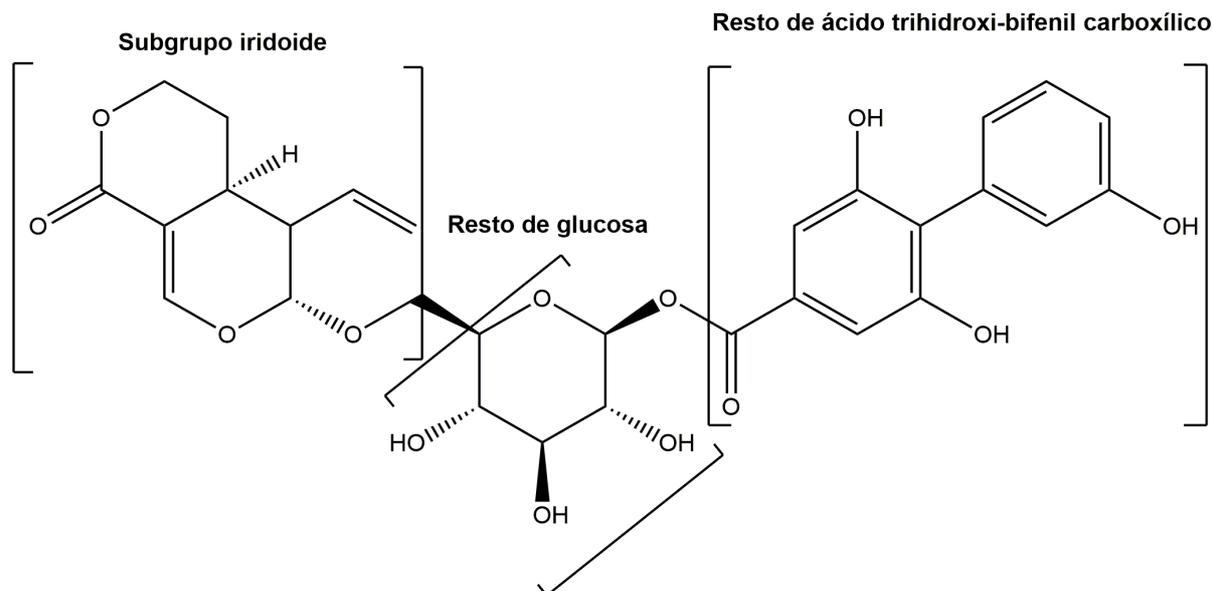


Figura 4. Estructura química del secoiridoide glucósido amarogentina (Vidari *et al.* 2010).

Etnofarmacología: Aplicaciones terapéuticas

La mayor parte de los estudios fitoquímicos de las Gentianaceae están vinculados a las investigaciones sobre la actividad de sus metabolitos para posibles usos terapéuticos, que incluyen su acción antiinflamatoria, antiasmática, anticonvulsiva, antihistamínica, antimalárica, amebicida, citoprotectora, diurética, hepatoprotectora, hipoglucemiante, entre otras (Mirzaee *et al.* 2017, Singh 2008, Vidari & Vitafinzi 2010).

En el caso de *Gentianella alborosea*, a continuación se describen las aplicaciones terapéuticas encontradas tanto en estudios *in vitro* e *in vivo* de toda la planta y/o sobre compuestos aislados.

Actividad Antiproliferativa (Antiapoptótica) y Antioxidante

Acero *et al.* (2006) realizaron un estudio del extracto metanólico de *Gentianella alborosea* para evaluar la captación de radicales libres por el método DPPH (2,2-difenil-1-picril hidrazilo) y la inducción de apoptosis en líneas celulares de tumor uterino

(HeLa). Sus resultados mostraron una notable actividad de eliminación de radicales y un efecto apoptótico dependiente de la dosis. Asimismo la inducción de la apoptosis en las células HeLa, se demostró por la presencia de cuerpos apoptóticos. Esta actividad puede ser atribuida a la presencia del seco-iridoide glucósido AG, ya que existen estudios que demuestran que la su actividad quimiopreventiva, actuando sobre la carcinogénesis hepática, carcinogénesis de la piel y reducción de la progresión tumoral (Mirzaee *et al.* 2017, Patel *et al.* 2019). Asimismo Nag *et al.* (2015) demuestra que la actividad antioxidante *in vitro* de especies de la familia Gentianaceae se debe a la presencia de xantonas.

Del mismo modo, el estudio de Carraz *et al.* (2015) evaluó la actividad antiproliferativa y la modificación fenotípica inducida por plantas medicinales peruanas en células Hep3B de carcinoma hepatocelular humano, y se caracterizó a *Gentianella alborosea* junto con 60 especies vegetales en los principales mercados de Chiclayo y Huaraz, que tenían una gran reputación en para el

tratamiento de problemas hepáticos. En la evaluación de la actividad farmacológica, *Gentianella alborosea* no mostró una actividad antiproliferativa significativa contra células Hep3B ($IC_{50} \leq 50 \mu\text{g/ml}$). En consecuencia, se puede postular que esta especie podría actuar en diferentes etapas de las funciones biológicas de los hepatocitos estimulando, por ejemplo, las enzimas del citocromo P450 o las enzimas desintoxicantes de fase II, o limitando el estrés oxidativo, o teniendo un impacto en los virus, o ayudando a modular el sistema inmunitario actuando sobre macrófagos infiltrantes. En un nivel más general, esta especie podría actuar sobre la vesícula biliar, aumentando el flujo de bilis y su tasa de excreción. De hecho, el estudio de Acero *et al.* (2006) confirma las propiedades apoptóticas y de captación de radicales libres del extracto metanólico de *Gentianella alborosea*, lo que podría ejercer un efecto citoprotector o hepatoprotector contra el estrés químico u oxidativo, debido a la presencia de xantonas glicosidadas y el secoiridoide glicosilado AG (Karak *et al.* 2017, Zhang *et al.* 2018). Sin embargo, dicha hipótesis tendrá que ser probada naturalmente en otros modelos experimentales para valorizar mejor el uso tradicional de esta especie.

Actividad Hepatoprotectora

El estudio de Novoa *et al.* (2008) evaluó el efecto de *Gentianella alborosea* en hígado graso inducido por tetracloruro de carbono en ratas machos. Todos recibieron la misma dieta y una dosis de tetracloruro de carbono CCl_4 (1 mL/kg), por vía intraperitoneal. El grupo experimental recibió 35 mg/kg diarios de *Gentianella alborosea*, por vía orogástrica, y se los sacrificó a los dos y cuatro días después de la inducción. Se midió alanina aminotransferasa (ALT), triglicéridos y colesterol y se estudió histológicamente cada hígado con tinción hematoxilina-eosina. A pesar de que el nivel de necroinflamación disminuyó al comparar los grupos, los resultados de niveles de ALT y el estudio histológico no fueron concluyentes por lo que se demostró que *Gentianella alborosea* no tuvo un efecto regenerador en el hígado graso no alcohólico inducido por tetracloruro de carbono, en ratas Holtzman macho.

De igual manera, Ugaz-Soto *et al.* (2012) estudiaron el efecto del extracto de *Gentianella alborosea* como tratamiento contra esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) inducida por dieta hiperlipídica en ratas Holtzman hembras. Luego de inducir EHNA con dieta hiperlipídica y después de 4 días de la administración del extracto acuoso de *G. alborosea*, se extrajeron los hígados para evaluar las alteraciones histopatológicas del parénquima hepático y realizar el conteo microscópico de

hepatocitos afectados con macrovacuolas. No hubo diferencias de valor estadístico en cuanto a los grupos positivo (con dieta hiperlipídica) y negativo (con dieta normal), y entre los grupos dosis 1 y 2 (35 mg/kg y 70 mg/kg de extracto de *G. alborosea*, respectivamente). Sin embargo, se encontró diferencias significativas ($p < 0.05$) en el porcentaje de hepatocitos afectados entre los grupos dosis 1 y el control positivo (sólo dieta hiperlipídica). Los resultados muestran que la *G. alborosea* a dosis de 35 mg/kg disminuye la necroinflamación hepática, pero no regenera el tejido hepático en un modelo de EHNA inducida con tetracloruro de carbono. Estos efectos antiinflamatorios se le pueden atribuir al secoiridoide glicosilado AG ya que funciona modula efectivamente el metabolismo hepático a través de la activación de AMPK (proteína quinasa activada por 5'-adenosina monofosfato o AMP), que además de intervenir en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas, inhibe el factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF- κ B) y activa el eNOS (óxido nítrico sintetasa endotelial) (Potunuro *et al.* 2019).

Ya que en ambos estudios no se pudo demostrar el efecto hepatoprotector de *G. alborosea* porque sus resultados fueron no concluyentes, se recomienda estudios posteriores que demuestren esta actividad biológica así como la identificación y aislamiento de AG como responsable de dicha actividad en *G. alborosea*.

Antihipercolesterolémico

Quiroz (2018) evaluó el efecto del extracto acuoso de *Gentianella alborosea* sobre los niveles de colesterol sérico en *Rattus rattus* var. albinus. La población biológica se le administró comida rica en grasas saturadas, luego se le administró el extracto de *Gentianella alborosea* por 15 días. Como resultado final, se redujo el nivel de colesterol, de un promedio de 107.69 mg/dL a 81.86 mg/dL concluyendo que si hubo efecto sobre los niveles de colesterol sérico al retirar la alimentación basada en grasas saturadas y administrar el extracto acuoso de *Gentianella alborosea*, sin embargo sus resultados no son concluyentes ya que no se determinó si el efecto en la reducción del colesterol sólo se deba al extracto o al retiro de la dieta alta en grasas. El metabolito responsable de esta actividad hipolipemiente podría ser AG, ya que el estudio de Potunuro *et al.* (2019) demostró que AG fue eficaz para reducir los niveles circulantes de triglicéridos, colesterol LDL y VLDL al tiempo que mejoró los niveles de HDL. Además, como se mencionó anteriormente, la AG produce la activación de AMPK, la cual inhibe la reductasa HMG-CoA, la enzima reguladora clave en la biosíntesis de colesterol (Loh *et al.* 2019). Así también, la

activación de AMPK específica del hígado también protege contra la acumulación de triglicéridos hepáticos (Woods *et al.* 2017).

Antiacné

Bussman *et al.* (2008), realizó un estudio sobre la eficacia de las plantas peruanas “canchalagua” *Schkuhria pinnata* (Lam.) Kuntze, “hercampuri” *Gentianella alborosea* (Gilg.) Fabris y “corpus way” *Gentianella bicolor* (Wedd.) J. Pringle en el tratamiento del acné. No se disponía de cepa de *P. acnis* para las pruebas en Perú, y por lo tanto para probar las propiedades antibacterianas se utilizaron hebras bacterianas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* de muestras de orina y garganta de los pacientes. El bioensayo para “hercampuri”, “canchalagua” y “corpus way” mostró una fuerte inhibición de *Staphylococcus aureus*, esto indica que tienen propiedades antimicrobianas y pueden reducir la cantidad de *P. acnes* presente en los folículos de la piel, lo que ayudaría a disminuir/controlar la respuesta inflamatoria causado por la bacteria. Asimismo, esta actividad antibacteriana puede ser atribuida a la presencia del glucósido secoiridoide AG (Patel *et al.* 2019).

Hipoglicemiante

En la investigación fitoquímica cualitativa de Castro *et al.* (2014) del extracto acuoso y etanólico de *G. alborosea* se obtuvo un resultado positivo en la marcha analítica cualitativa y cuantitativa para la determinación del Cr (III). En el estudio cuantitativo, se obtuvo 0.030 ppm de Cr (III), lo cual se ha demostrado tiene un efecto de participación en la potenciación de la insulina (efecto hipoglicemiante), posiblemente bajo la forma de un complejo asociado al ácido nicotínico y aminoácidos como glicina, cisteína y ácido glutámico (factor de tolerancia a la glucosa-FTG).

Toxicidad

En la investigación de Aranda *et al.* (2018) se evaluó la toxicidad de *G. alborosea*, junto con otras 13 plantas medicinales, mediante la prueba de letalidad de *Artemia salina*. La muestra vegetal fue obtenida de Junín-Perú y se preparó un extracto acuoso liofilizado (EAL) con los tallos y hojas. La citotoxicidad *in vitro* fue evaluada usando la prueba de letalidad de *Artemia salina*, con la determinación de la concentración letal media (CL50). El EAL de *G. alborosea* no mostró toxicidad en ninguna concentración en la prueba de letalidad de *Artemia salina* (IC50 > 1000 µg/mL).

Si bien la ausencia de citotoxicidad frente a *Artemia salina* es un indicador de que la parte de la planta evaluada puede ser bien tolerada por los sistemas biológicos; es necesario, la constatación con mayor

precisión del potencial toxicológico implica la necesidad de más estudios, como pruebas *in vivo*, para aclarar los aspectos relacionados con la toxicidad. Por ende, el diseño de este estudio no puede afirmar totalmente que la administración de estas especies vegetales sea o no tóxica para las personas que lo consumen (Arencibia *et al.* 2003).

Genotoxicidad

Rodríguez & Almeida (2009) realizaron un estudio sobre la evaluación genotóxica de *Gentianella alborosea* mediante el ensayo de anomalías en la cabeza de los espermatozoides del ratón. Los resultados obtenidos indican que el extracto liofilizado de *G. alborosea* a la dosis de 1600 mg/Kg, no presentó acción genotóxica ya que no mostró daño significativo a nivel de células germinales lo que fue determinado por la baja frecuencia de espermatozoides anormales y el peso de los testículos, en comparación del grupo control positivo tratado con ciclofosfamida.

Así también, Pinedo (2010) realizó la evaluación genotóxica de los extractos acuosos liofilizados de *G. alborosea*, en linfocitos de ratas albinas cepa Holtzmann mediante la técnica del ensayo cometa, utilizando el extracto acuoso liofilizado de toda la planta, a dosis de 1000 y 2000 mg/Kg durante 5 días. En la técnica empleada los parámetros de medición del daño al ADN fueron las unidades arbitrarias, momento de la cola olive y porcentaje de ADN en la cabeza de los cometas. Al final de la evaluación, no se registraron variaciones significativas en los valores del peso corporal de los animales de experimentación tras la administración por vía oral durante cinco días en ambas dosis evaluadas; contrario a esto, hubo un leve aumento del peso corporal de los mismos, lo que demostraría que *G. alborosea* no tuvo un efecto deletéreo sobre el consumo de agua y alimentos en los animales de experimentación utilizados en esta evaluación. Asimismo los resultados indicaron que, a pesar de que hubo un aumento en los valores de unidades arbitrarias y momento de la cola olive entre el grupo control y el grupo a dosis de 2000 mg/kg, no hubo diferencia significativa entre los grupos dosis 2000 mg/kg y el control negativo (peróxido de hidrógeno y ciclofosfamida), por lo que concluyeron que el extracto acuoso liofilizado de *G. alborosea* tenía baja tendencia genotóxica sobre los linfocitos de ratas albinas cepa Holtzmann. Esto puede deberse a que contiene polifenoles, los cuales captan los radicales libres y protegen al ADN. Cabe mencionar que este posible efecto genotóxico puede ser reversible, puesto que el ADN tiene una capacidad regenerativa gracias a sus enzimas de reparación (ADN fotoliasas, endonucleasa UvrABC,

endonucleasa AP, ADN polimerasa I y la Ligasa) (Tafur & Marin 2014).

***Gentianella nitida* (Grisebach) Fabris**

Taxonomía y Sinonimia

G. nitida es una especie que pertenece al orden Gentianales, familia Gentianaceae y género *Gentianella*, que tiene como sinónimos: *Gentiana nitida* Griseb. y *Gentiana trichostemma* Wedd. (Tropicos.org 2020).

Nombres comunes

Al igual que la *G. alborosea* es conocida como "hercampuri", "hircampuri", "hilcampure", "mincha", "té amargo", "té de chavín" (Castillo *et al.* 2006, Lock *et al.* 2016).

Descripción botánica, hábitat y distribución

Es una hierba cespitosa formando rosetas, crece en forma silvestre en lugares con humedales en los departamentos de Huánuco, Huancavelica, Junín y la Libertad. Las especies endémicas ocupan principalmente las regiones de la puna húmeda y seca (PSH) a 4000-4100 m.s.n.m. Estos ambientes están afectados por la expansión de la actividad minera y pastoreo intensivo. Sus poblaciones también están siendo explotadas, por considerársele medicinal (Castillo *et al.* 2006).

Usos tradicionales

En la medicina tradicional peruana, el extracto acuoso de la planta entera es usado como 'remedio' para la hepatitis, como colagogo y en el tratamiento de la obesidad; sin embargo, no existe referencia

científica que explique tales usos (Carbonel *et al.* 2016).

Formas de preparación en medicina tradicional

Las formas de utilización de la *G. nitida* usada en medicina tradicional son iguales a los de *G. alborosea*: tisanas (infusiones/decocto), extractos y tinturas (ESSALUD-2018).

Caracterización fisicoquímica

Los estudios en *G. nitida* en nuestro país son escasos y más aún sobre las propiedades fisicoquímicas. Un estudio de Carbonel *et al.* (2016), dio como resultado que la densidad aparente es ligeramente superior a la densidad del agua ($1,032 \pm 0,017$ g/mL), la materia seca (mg/mL) determinada por gravimetría fue de $76,6 \pm 1,55$ y los sólidos solubles (mg/mL) encontrados por refractometría fueron de $81,6 \pm 0,06$. Se observa una diferencia significativa entre los valores de materia seca y sólidos solubles. Si bien estos parámetros suelen ser equivalentes cuando se trata de soluciones transparentes, es posible que el extracto tenga un aspecto homogéneo pero con ligera turbidez lo que explicaría un mayor valor cuando se determina por refractometría. Sin embargo los resultados obtenidos son, de acuerdo a la literatura revisada, iniciales por lo que los datos reportados contribuyen a incrementar la información sobre esta planta.

Composición química

En *Gentianella nitida* se han identificado 12 metabolitos por HPLC-UV, que se detallan en la Tabla 4 y Figuras 5a y 5b.

Tabla 4. Metabolitos secundarios de *G. nitida*.

Tipo de Metabolito	Nombre común	Referencia
Secoiridoide en forma de glicósido	Secologanosido, amaroswerina, amarogentina	Lacaille M <i>et al.</i> 1996
Secoiridoide en forma de glicósido	Amaronitidina	Kawahara <i>et al.</i> 2001
C-glicosil flavona	Isoorientina	Lacaille M <i>et al.</i> 1996
Xantonas en forma de glicósido	Mangiferina 8-O-glicósido de desmetilbellidifolina 1-O-glicósido de norswertianina 1-O-primeverósido de swertianina 8-O-glicósido de swertianina	Lacaille M <i>et al.</i> 1996
Xantonas en forma libre	Norswertianina, Desmetilbellidifolina, Swertianina	Lacaille M <i>et al.</i> 1996
Xantonas en forma libre	Swerchirina, Gentisina, Gentiseina	Callo <i>et al.</i> 2001
Sesterterpeno	Nitidasina	Kawahara <i>et al.</i> 1997
Sesterterpeno	Nitiol	Kawahara <i>et al.</i> 1999

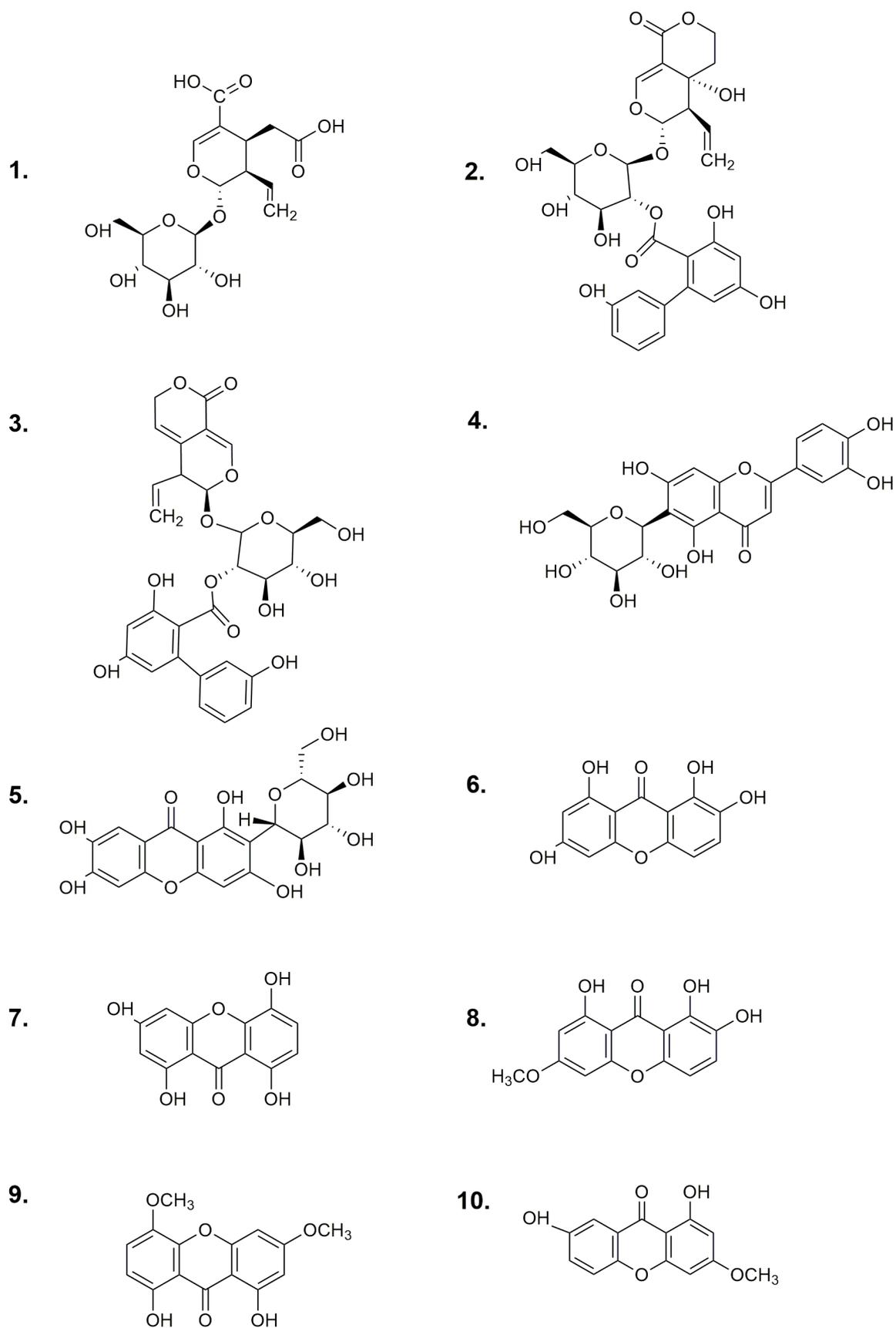


Figura 5a. Estructuras químicas de los secoiridoides y xantonas de *G. nitida*: 1. Secologanósido, 2. Amaroswerina, 3. Amaronitidina, 4. Isoorientina, 5. Mangiferina, 6. Norswertianina, 7. Desmetilbellidifolina, 8. Swertianina, 9. Swerchirina, 10. Gentsisina.

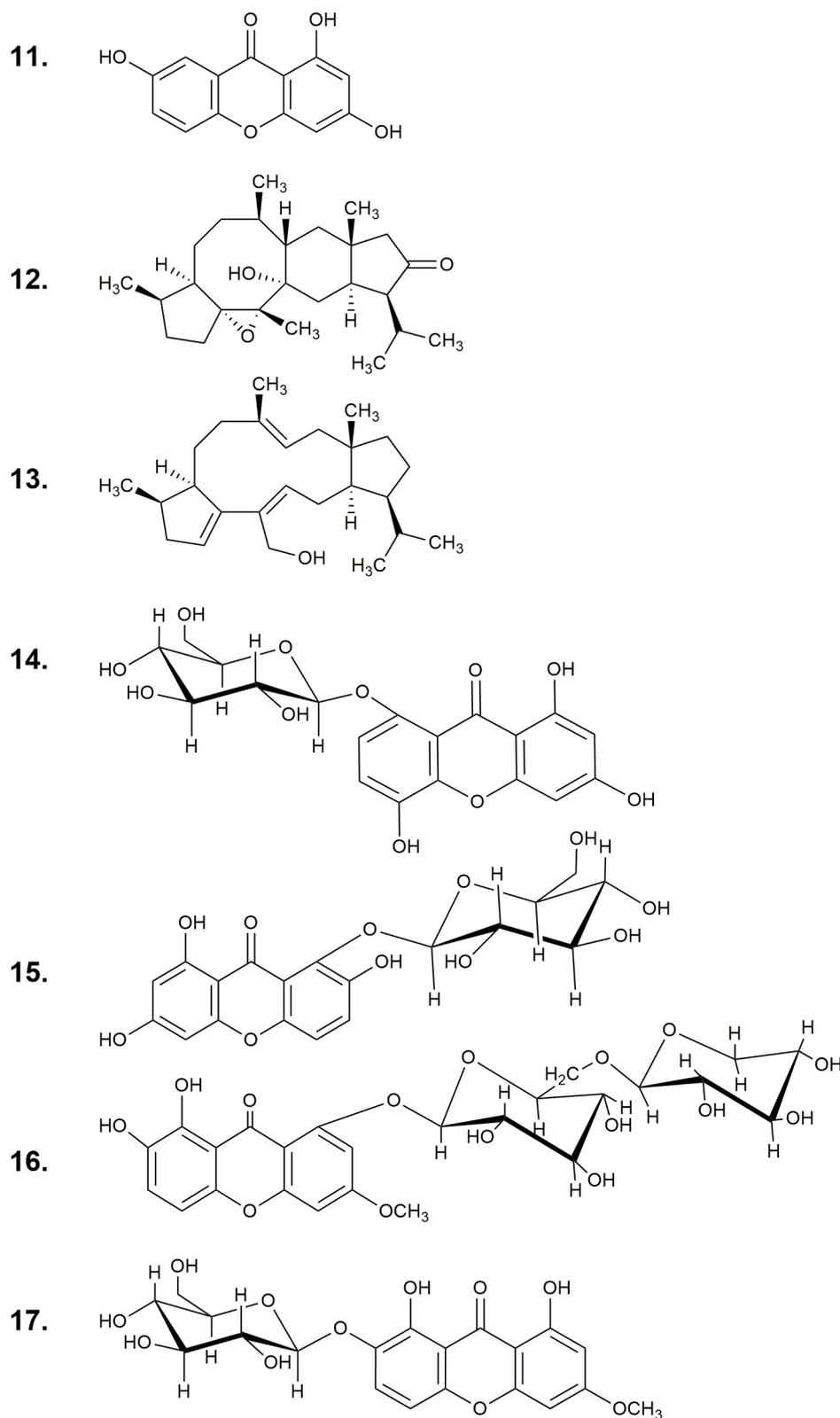


Figura 5b. Estructuras químicas de los secoiridoides y xantonas de *G. nitida*: 11. Gentiseina, 12. Nitidasina, 13. Nitiol, 14. 8-O-glicósido de desmetilbellidifolina, 15. 1-O-glicósido de norswertianina, 16. 1-O-primeverósido de swertianina, 17. 8-O-glicósido de swertianina.

Etnofarmacología: Aplicaciones terapéuticas**Actividad antimicrobiana**

Se evaluó la actividad antimicrobiana del extracto etanólico y las fracciones de *G. nitida*. Los microorganismos más susceptibles fueron *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporum gypseum*. La actividad antifúngica se concentró en el 90% de metanol y fracciones no solubles. Esto se puede explicar por la presencia del glucósido secoiridoide AG (Rojas *et al.* 2004) y por la xantona mangiferina (MNG), la cual ha demostrado que ejerce actividad antibacteriana contra especies bacterianas como: *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhi* (Maji *et al.* 2015), *Bacillus pumilus*, *Bacillus cereus* y *Salmonella Virchow*; especies de hongos: *Thermoascus aurantiacus* y *Aspergillus flavus* (Singh *et al.* 2012); así efectos antivirales sobre el virus del herpes simple-1 (HSV-1) en cultivos celulares, con tasas de reducción de placa promedio de 56.8 y 69.5%, respectivamente (Zheng & Lu 1990).

Asimismo en el estudio de Bussmann *et al.* (2010), se evaluó las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de plantas medicinales utilizadas en el norte del Perú como remedios antibacterianos, y se encontró a dos especies del género *Gentianella* (*Gentianella bicolor* y *Gentianella dianthoides*) cuyos extractos etanólicos mostraron actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*. Sólo el extracto acuoso y etanólico de *G. bicolor* mostró actividad contra *Escherichia coli*.

Anticancerígena

Además de la eliminación de radicales libres, la AG actúa sobre algunos tipos de carcinogénesis y en la reducción de la progresión tumoral (Mirzaee *et al.* 2017, Patel *et al.* 2019, Singh 2008).

Saha *et al.* (2004) determinaron la actividad anticancerígena de un extracto purificado de AG (obtenido de una especie de la familia Gentianaceae), en la carcinogénesis de piel inducida por en dimetilbenza-antraceno (DMBA) en ratones albinos machos. Los resultados mostraron que el extracto rico en AG inhibió significativamente la proliferación celular y la apoptosis inducida en el sitio objetivo (epitelio de la piel), sugiriendo el potencial quimiopreventivo de AG.

La AG mostró acciones quimiopreventivas y quimioterapéuticas en un modelo de carcinogénesis hepática inducida por en el sistema CCl₄ (50 µL/kg pc, ip)/N-nitrosodietilamina (NDEA, 75 mg/kg pc, ip) en ratones albinos suizos hembra durante el programa continuo y posterior al tratamiento. El grupo de ratones tratados con AG (0.2 mg/kg pc) mostró una mejor supervivencia, sin toxicidad,

aumento de peso corporal, reducción de la proliferación y aumento de la frecuencia de apoptosis. Además, se encontró que la AG previene la progresión de la carcinogénesis hepática en la etapa displásica leve a través de la modulación de la proliferación celular y la apoptosis (a través de la regulación positiva de la relación Bax-Bcl2, la activación de la caspasa-3 y p53, la escisión de poli ADP ribosa polimerasa y la regulación negativa de ciclina D1). Asimismo, el tratamiento con AG también atenuó la fosforilación de NF-κB inducida por TNF-α (20 ng/mL), y de esta manera puede bloquear su acción inflamatoria y en el desarrollo de tumores (Pal *et al.* 2012, Pires *et al.* 2017). Estos hallazgos sugirieron que la AG puede usarse potencialmente como un agente quimiopreventivo/terapéutico en la carcinogénesis.

Entre los componentes de *G. nitida* con potencial anticancerígeno se encuentra también la xantona MNG, la cual actúa a través de diversos mecanismos para ejercer efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, detención del ciclo celular, antiproliferativos, antiapoptóticos, antioxidantes, antigénotóxicos y antivirales, efectos que resultan acumulativamente en actividad antitumoral, lo cual se ha demostrado en su eficacia de amplio espectro contra una variedad de cánceres en diferentes estudios *in vitro* e *in vivo* (Benard & Chi 2015, Du *et al.* 2018, Gold-Smith *et al.* 2016, Imran *et al.* 2017, Rajendran *et al.* 2015).

Se ha demostrado que la MNG se dirige a múltiples factores de transcripción, proteínas del ciclo celular, factores de crecimiento, quinasas, citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias (Figura 6) (Li *et al.* 2013). Estos objetivos pueden mediar los efectos quimiopreventivos y terapéuticos de la MNG al inhibir el inicio, la promoción y la metástasis del cáncer (Rajendran *et al.* 2015).

Una de sus acciones principales es la inhibición o bloqueo de la vía de señalización NF-κB, la cual desempeña un papel importante en los procesos inflamatorios y en el desarrollo de neoplasias (Awasthee *et al.* 2019, Pires *et al.* 2017, Takeda *et al.* 2016, Tsubaki *et al.* 2015). Hallazgos recientes sugieren que la MNG inhibe la activación de NF-κB en varios pasos de la vía (Figuras 7a y 7b), a través de las vías clásicas o alternativas (Gold-Smith *et al.* 2016).

Actividad Hipoglucemiante

Bermúdez *et al.* (2015) compararon el efecto hipoglucemiante de extractos obtenidos a partir de *Gentianella bicolor*, *Gentianella nitida* y *Gentianella chamuchui* en *Rattus rattus* var. *albinus*. Luego de

inducir diabetes a las ratas con una inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ), se les administró una dosis diaria de 500 mg/kg de peso del extracto acuoso obtenido a partir de *Gentianella bicolor*, *Gentianella nitida* y *Gentianella chamuchui* respectivamente, durante 21 días, y luego se determinó los niveles de glucemia. Se corroboró el efecto hipoglucemiante de las especies de la familia Gentianaceae empleadas en el estudio, observándose un efecto hipoglucemiante a largo plazo alrededor del 40% con la administración del extracto acuoso de *Gentianella bicolor*.

En el trabajo de Nuñez (2018) se determinó el efecto del extracto acuoso de *G. nitida* sobre la glucemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia inducida. Luego de inducir diabetes con aloxano a las ratas, se les administró el extracto acuoso de *G. nitida* a concentraciones de 700mg/kg, por vía oral y a los 7 días se realizó la medición de la glucemia.

Como resultado se obtuvo que en el grupo experimental, hubo una disminución de la glucemia después de la administración del extracto acuoso de *G. nitida*, por lo que presentó un efecto hipoglucemiante estadísticamente significativo. Sin embargo, no se realizó un estudio histopatológico del páncreas para observar la lesión de las células beta. Aún es necesario realizar la identificación de los metabolitos presentes en el extracto acuoso de *G. nitida*, para ver con exactitud cuál es el responsable del efecto hipoglucemiante.

La actividad hipoglucemiante de *G. nitida* puede ser causada por la xantona en forma libre swerchirina, ya que en estudios en animales se ha comprobado su efectividad en la disminución de la glucemia al estimular la liberación de insulina de los islotes de Langerhans (Bajpai *et al.* 1991, Saxena *et al.* 1991, Saxena *et al.* 1993, Saxena *et al.* 1996).

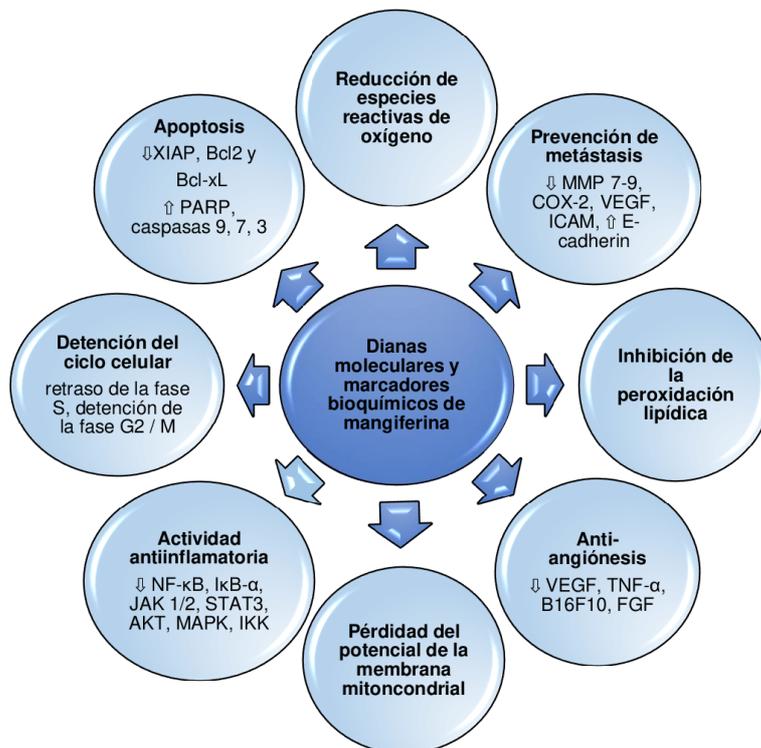
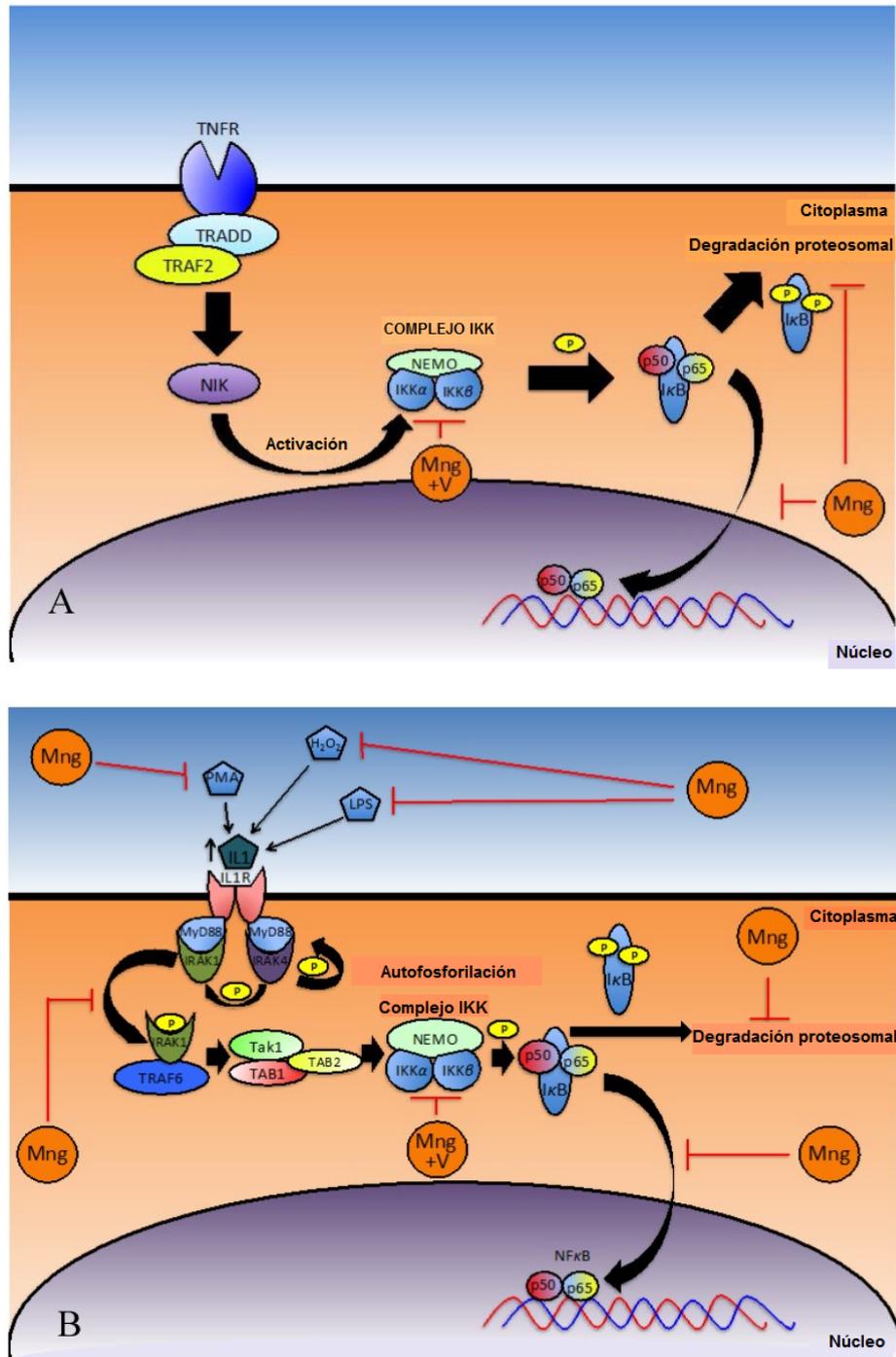


Figura 6. Diversos mecanismos implicados en la actividad antitumoral de mangiferina (Khurana *et al.* 2016). Abreviaturas: XIAP: Inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma X; Bcl2: Proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (antiapoptótica); Bcl-XL: Proteína del linfoma extra grande de células B (antiapoptótica); PARP: Poli ADP ribosa polimerasa; MMP: Metaloproteinasas; COX-2: Ciclooxygenasa 2; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular; ICAM: Molécula de adhesión intercelular; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; NF- κ B: Factor Nuclear kappa B; I κ B α : Inhibidor α del factor Nuclear kappa B; JAK 1/2: Tiroquinasas no específicas de la familia Janus; STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3; AKT: Proteína cinasa B (PKB); MAPK: Proteínas quinasas activadas por mitógenos; IKK: Complejo IKK quinasa; B16F10: Línea celular de melanoma murino de ratón C57BL / 6J; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos.



Figuras 7a-b. La inhibición de NF-κB a través de la (a) vía clásica y (b) vía alternativa por mangiferina y/o fitomedicamento vimang a base de mangiferina (adaptado de Gold-Smith *et al.* 2016, Sarkar *et al.* 2004, Vendramini-Costa & Carvalho 2012). Abreviaturas: IKK-β: Inhibidor de la quinasa de la subunidad-β de NF-κB; IκB: Inhibidor de κB; Mng: mangiferina; NEMO: Modulador esencial NF-κB; NIK: Quinasa inductora de NF-κB; IKK-α: Inhibidor de la quinasa de la subunidad α de NF-κB; IRAK1: Receptor de interleucina-1 activado por quinasa 1; IRAK4: Receptor de interleucina-1 activado por quinasa 4; IL-1R: Receptores de IL1; IL1: Interleucina 1; Myd88: Proteína de la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88; LPS: Lipopolisacáridos; H₂O₂: Peróxido de hidrogeno; PMA: Éster de forbol llamado forbol-12-miristato-13-acetato; TAB1: Factor de crecimiento transformante beta-activado por la quinasa 1 unido a proteína 1; TAB2: Factor de crecimiento transformante beta-activado por la quinasa 1 unido a proteína 2; TAK1: Factor de crecimiento transformante beta activado por quinasa 1; TNFR: Receptor del factor de necrosis tumoral TRADD: TNFR con proteína de dominio de muerte asociada al receptor de factor de necrosis tumoral tipo 1; TRAF2: Factor 2 asociado al receptor de factor de necrosis tumoral; V: Vimang, fitomedicamento producido a partir de extractos acuosos de *Mangifera indica* que contiene ~ 20% mangiferina.

También la xantona MNG ha demostrado eficacia antidiabética sin toxicidad en ratones diabéticos inducidos químicamente, ya que mejoró la sensibilidad a la insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 acompañada de trastornos metabólicos, facilitó la proliferación de células β y la regeneración de islotes pancreáticos a través de la regulación de genes cruciales en el ciclo celular y la regeneración de islotes, y finalmente podría proteger a los riñones del nefropatía diabética ya que disminuyó el nitrógeno ureico en sangre (BUN),

creatinina en plasma, ácido úrico y albúmina urinaria evitando de esta manera también la fibrosis renal ocasionada por diabetes (Figura 9)(Du *et al.* 2018, Pal *et al.* 2014, Saleh *et al.* 2014, Suman *et al.* 2016, Wang *et al.* 2014, Wang *et al.* 2018, Zhu *et al.* 2015). Actualmente se están realizando ensayos *in vitro* e *in vivo* de la combinación de MNG con medicamentos hipoglicemiantes orales para potenciar su efecto antidiabético (Sekar *et al.* 2019, Khurshed *et al.* 2019).

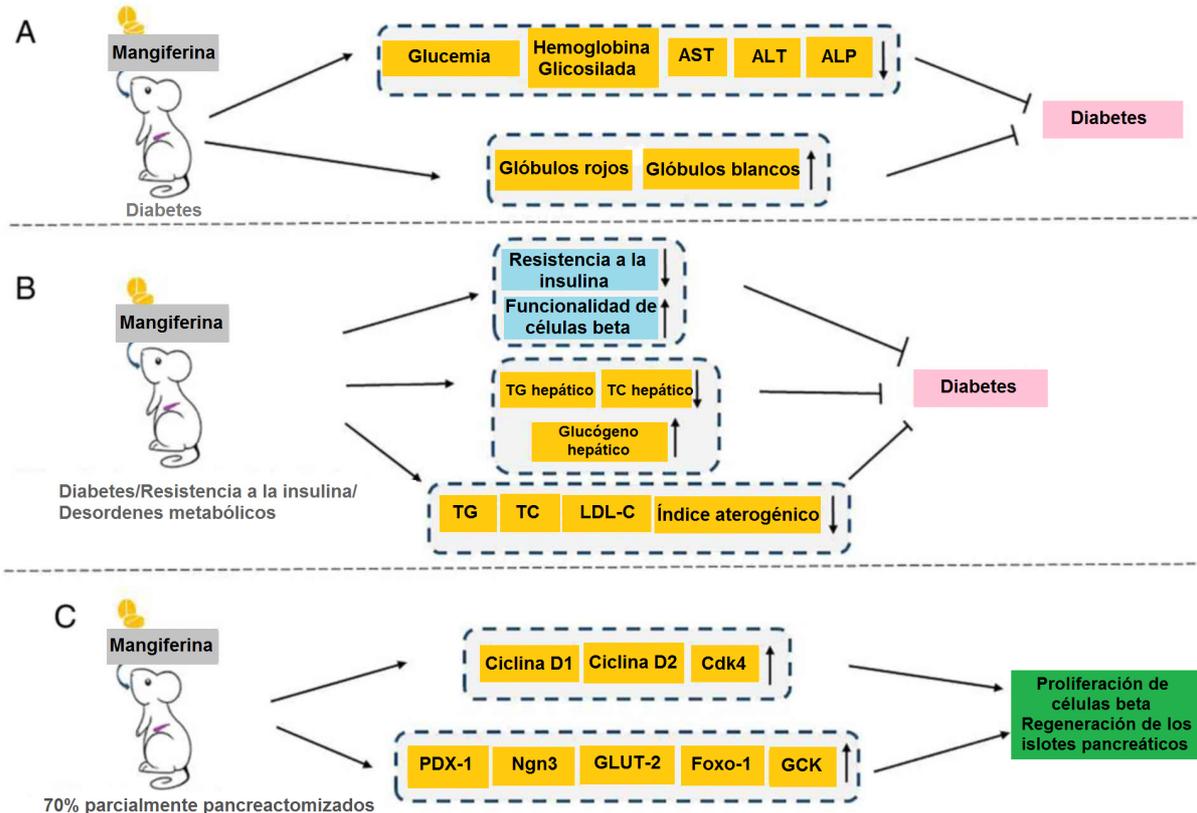


Figura 9. Descripción general de las funciones de la mangiferina en la diabetes mellitus. (A) Una reducción significativa de los parámetros bioquímicos y toxicológicos, así como una notable mejora en los parámetros hematológicos se observaron simultáneamente en ratas diabéticas. (B) La mangiferina aumentó notablemente la sensibilidad a la insulina y la función de las células β , y mejoró los parámetros asociados con los trastornos metabólicos. (C) La mangiferina regula la expresión de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la regeneración de islotes para mejorar la función de los islotes. Abreviaturas: AST, aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; TG, triglicéridos; TC, colesterol total; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Cdk4, quinasa dependiente de ciclina 4; PDX-1, homeobox 1 pancreático y duodenal; Ngn3, neurogenina 3; GLUT-2, transportador de glucosa 2; Foxo-1, proteína que codifica el gen FOXO-1; GCK, glucoquinasa (Du *et al.* 2018).

Capacidad antioxidante *in vitro*

Carbonel *et al.* (2016) determinó la capacidad antioxidante *in vitro* del extracto acuoso de la planta entera de *G. nitida* mediante las siguientes pruebas: DPPH, ABTS, FRAP, fenoles totales y flavonoides totales, dando como resultado un IC₅₀ de 145 $\mu\text{g}/\text{mL}$ \pm 2,5, frente al radical DPPH. Con esta misma técnica Lock *et al.* (2005) demostraron que el extracto etanólico de *G. nitida* tiene un IC₅₀ 13,70

$\mu\text{g}/\text{mL}$. El uso de un solvente orgánico puede haber facilitado una mayor extracción de metabolitos con capacidad antioxidante. Sin embargo, se considera que el extracto acuoso sería un medio más adecuado de extracción ya que es la forma como tradicionalmente se usa.

Doroteo *et al.* (2013) que estudió la capacidad antioxidante y el contenido de polifenoles de la uña

de gato, el maíz morado y el yacón. Los extractos hidroalcohólicos de estos recursos también han sido enfrentados con el radical DPPH, mostrando resultados de IC50 para la uña de gato de $12,05 \pm 0,47 \mu\text{g/mL}$, para el maíz morado $28,89 \pm 0,81 \mu\text{g/mL}$ y para el yacón de $64,52 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$, por lo que estos resultados expresan una mejor capacidad antioxidante que el extracto acuoso de *G. nitida*. Este menor valor de IC50 podría explicarse por el medio de extracción usado, entendiéndose que la mezcla de solventes puede favorecer una mayor extracción de metabolitos secundarios con actividad antioxidante. Al comparar los polifenoles totales de la uña de gato ($17,3 \pm 0,01\text{mg/g}$), del maíz morado ($33,2 \pm 3,40 \text{mg/g}$) y del yacón ($12,8 \pm 0,02 \text{mg/g}$), con el obtenido en el extracto acuoso de *G. nitida* ($65,8 \pm 2,1 \text{mg/g}$), se puede afirmar que esos extractos tienen una alta capacidad antioxidante aunque tengan un menor contenido de polifenoles. Asimismo al comparar la capacidad antioxidante total, expresado en TEAC-ABTS (Capacidad antioxidante equivalente a trolox), del extracto acuoso de *G. nitida* con la infusión de *Uncaria tomentosa*, estudiada por Berlowski *et al.* (2013), se encontró que la *G. nitida* muestra una mejor capacidad antioxidante.

La literatura para evaluar capacidad antioxidante con el ensayo FRAP (poder antioxidante de la reducción del ion férrico) de extractos para el género *Gentianella* es escasa. Berlowski *et al.* (2013) aplicaron la técnica FRAP para estudiar la capacidad antioxidante de 10 plantas medicinales del Perú, que incluyó a la *G. alborosea*. Los extractos se obtuvieron por infusión seguido de 10 horas de reposo en oscuridad, los resultados mostraron los valores más altos para *Tiquilia paronychioides*, *Geranium dielsianum* y *Uncaria tomentosa*. La *G. alborosea* no mostró una buena capacidad antioxidante, siendo el resultado menor a $0,1 \text{mmol Fe}/100 \text{mL}$. En el trabajo de Carbonel *et al.* (2016) se obtuvo un resultado de $5,74 \pm 0,31 \text{mmol Fe}/100\text{mL}$, lo que significa que *G. nitida* exhibe una mejor capacidad reductora en las condiciones de extracción del trabajo.

La capacidad antioxidante *in vitro* del extracto acuoso de *G. nitida* es posible que guarde correlación con el contenido de compuestos fenólicos. Estos compuestos fenólicos actuarían principalmente donando un átomo de hidrógeno y/o donando un electrón (Carbonel *et al.* 2016). Entre éstos se encuentran las xantonas como la swertianina, bellidifolina, norswertianina desmetilbellidifolina y mangiferina (presentes en *G. nitida*), que debido al resto catecólico inusual y el sistema completamente conjugado, se les atribuye como las moléculas responsables de la capacidad

antioxidante (Kshirsagar *et al.* 2019, Patro *et al.* 2005).

Al comparar la capacidad antioxidante de las xantonas de la familia Gentianaceae con algunos antioxidantes naturales o sintéticos, se encontró que los derivados de xantona bellidifolina, norswertianina y desmetilbellidifolina mostraron un mayor potencial antioxidante que los del hidroxitolueno butilado antioxidante sintético comercial (BHT) y la α -tocoferol (Ashida *et al.* 1994). De manera similar, se descubrió que la xantona swertianina elimina el radical DPPH estable con un valor cercano al mostrado por el α -tocoferol. Debido a sus propiedades antioxidantes, swertianina (a dosis de $100 \mu\text{M}$) también mostró una fuerte protección contra daños en el ADN inducido por la radiación y (dosis 570Gy/h durante $2,45 \text{min}$) (Patro *et al.* 2005).

Además, se ha demostrado que la MNG desempeña un papel en: a) la modulación de la vía de desintoxicación de Nrf2/elemento de respuesta antioxidante (ARE) (vía que proporciona la activación de las enzimas de desintoxicación cuando se presentan tensiones oxidativas); b) especies reactivas directamente desintoxicantes; y c) activar enzimas de desintoxicación tales como catalasa (Gold-Smith *et al.* 2016).

La MNG es un antioxidante establecido que puede neutralizar una variedad de especies reactivas de oxígeno (ROS) e influir en la expresión y la actividad de las enzimas de desintoxicación clave, reduciendo de esta manera, el estrés oxidativo y la inflamación (Gold-Smith *et al.* 2016). La MNG es capaz de proteger directamente contra hidroxilo, 2,2-difenil-1-picrylhydrazyl (DPPH), superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales libres de peroxinitrito, peróxidos lipídicos, ácido hipocloroso y especies de oxígeno reactivas inducidas por metales pesados (Das *et al.* 2011, Lei *et al.* 2012, Matkowski *et al.* 2013). Los resultados de numerosos estudios pueden usarse para reforzar la noción de que la MNG tiene una capacidad antioxidante mayor o comparativa con otros antioxidantes conocidos, como quercetina, baicaleína, catequinas, ácidos fenilpropanoicos, vitamina C, vitamina E y β -caroteno (Lei *et al.* 2012, Matkowski *et al.* 2013).

La propiedad de eliminación de radicales libres de la MNG probablemente se entiende desde el punto de vista estructural, ya que contiene cuatro átomos de H fenólicos, dos de los cuales podrían ser fácilmente abstraídos por los radicales libres adecuados (p.ej. ROS) para formar dos radicales fenoxilo estabilizados por resonancia (Figura 10) (Mishra *et al.* 2006, Pal *et al.* 2014).

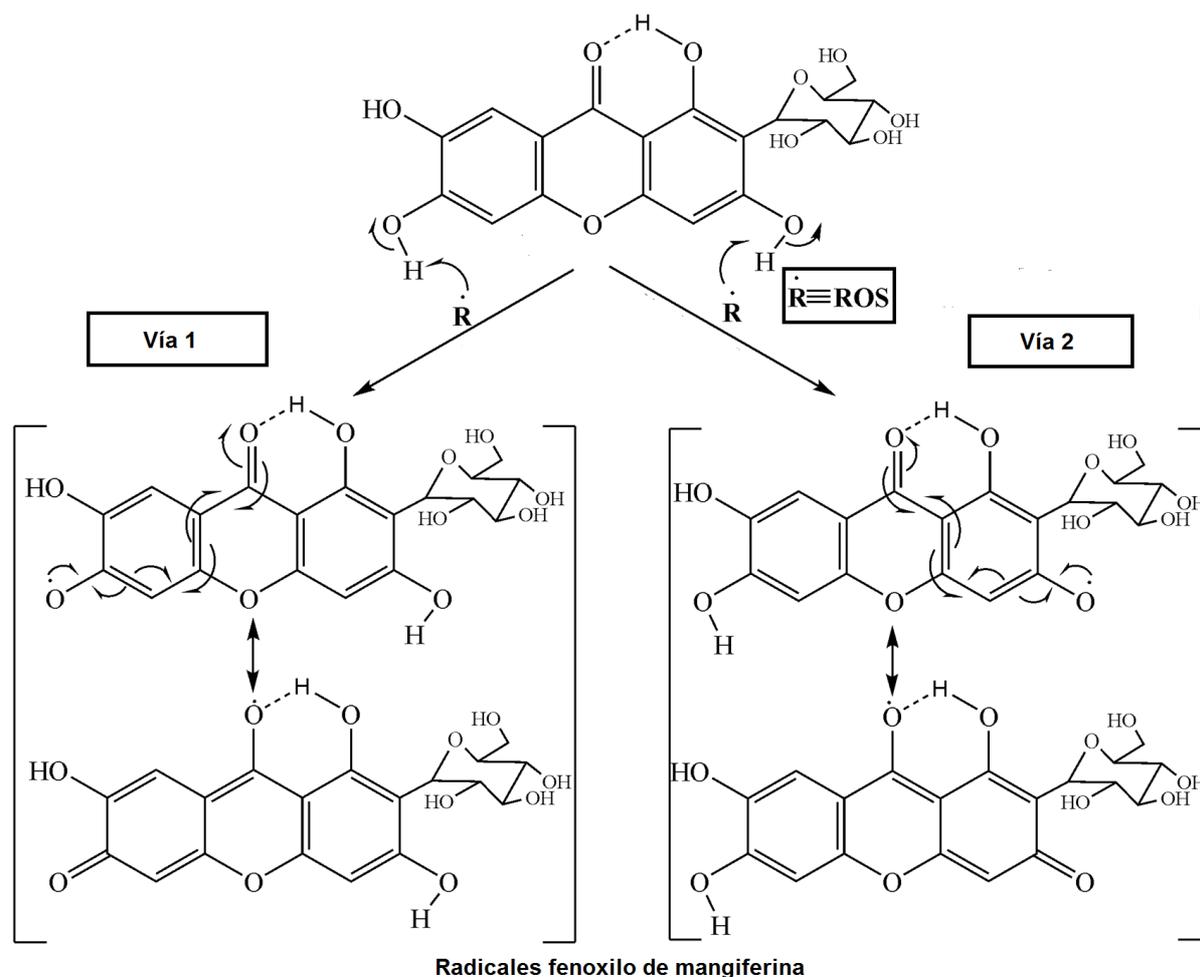


Figura 10. Mecanismos moleculares plausibles de la mangiferina en la forma en que eliminan los ROS (especies/radicales de oxígeno reactivos).

Actividad Hepatoprotectora e hipolipemiente

Carbonel *et al.* (2017) evaluaron el efecto de hepatoprotección del extracto de *G. nitida* utilizando paracetamol como inductor del daño hepático. Se administró una dosis de *G. nitida* de 200 mg/kg de peso corporal durante 7 días, seguido del paracetamol 300 mg/kg de peso corporal por 4 días más. Se utilizó silimarina 50 mg/kg de peso como estándar de referencia. En el homogenizado de hígado se midió catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión S-transferasa, glutatión, TBARs (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico para determinar lipoperoxidación), proteínas totales. Se obtuvo resultados significativos que demostraron que el extracto acuoso de *G. nitida* evita la disminución de las actividades de enzimas antioxidantes hepáticas frente a un daño de los ROS producidos por el paracetamol especialmente en la actividad de la SOD (superóxido dismutasa) y en la relación SOD/CAT (superóxido dismutasa/catalasa). El extracto acuoso de *G. nitida* ejerce efecto hepatoprotector a nivel de la detoxificación II del paracetamol expresado en la actividad de la glutatión S-transferasa. El extracto acuoso de *G.*

nitida no influyó sobre la lipoperoxidación (T-BARS), sin embargo hay agotamiento en el glutatión reducido.

Los fitoconstituyentes responsables de esta actividad están relacionados con las xantonas y el secoiridoide glicósido AG, ya que existen estudios que demuestran que los efectos hepatoprotectores fueron resultado del aumento del metabolismo de los fármacos por la enzima CYP3A4 humana, la mejora de la disfunción mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo (Dai *et al.* 2018, Fernandes *et al.* 1995, Zhang *et al.* 2017).

Zhang *et al.* (2017) demostraron que la AG ejerció efectos hepatoprotectores significativos contra la fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono en ratones y sugirió que su efecto se debe a sus propiedades antioxidantes y a la supresión de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). Las propiedades antioxidantes de AG funcionan modulando las alteraciones en el metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos (Zhang *et al.* 2018).

Potunuro *et al.* (2019) demostraron que la AG modula efectivamente el metabolismo hepático a través de la activación de AMPK, ya que el tratamiento con AG previno la fibrosis hepática en ratones a los que se les indujo diabetes con estreptozotocina (STZ) y mejoró la función hepática evaluada a través de las mediciones SGPT (transaminasa glutámica-pirúvica en suero) y SGOT (transaminasa glutámica-oxaloacética en suero). Además, AG fue eficaz para reducir los niveles circulantes de triglicéridos, colesterol LDL y VLDL al mismo tiempo que mejoró los niveles de HDL, debido posiblemente a que la activación de AMPK inhibe la reductasa HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), la enzima reguladora clave en la biosíntesis de colesterol. Asimismo, la activación de AMPK específica del hígado también protege contra la acumulación de triglicéridos hepáticos (Woods *et al.* 2017).

Los efectos hipolipemiantes de AG también condujeron a una disminución de la acumulación de lípidos en la pared aórtica, así como del depósito de colágeno y el engrosamiento neointimal, dando como resultado, la reducción de la aterosclerosis

temprana en la aorta. Este resultado identifica a AG como una molécula potente para el manejo de macroangiopatías oclusivas (Potunuro *et al.* 2019).

Al igual que la AG, la MNG también ejerce actividad hepatoprotectora principalmente por ser un poderoso antioxidante. Pal *et al.* 2013, investigaron los mecanismos moleculares subyacentes a la acción protectora de la MNG contra la lesión hepática inducida por plomo y la apoptosis celular. En general, se demostró que la MNG exhibe propiedades antioxidantes y antiapoptóticas a través de las vías MAPK/NF- κ B/dependientes de mitocondrias. En comparación con la silimarina, un fármaco hepatoprotector estándar, el pretratamiento intraperitoneal de MNG mostró un amplio efecto protector a través de la reducción de aspartato sérico y alanina aminotransferasas ALT), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina y mediador inflamatorio TNF- β . Además, la MNG puede mejorar la síntesis de ácidos grasos de novo y la oxidación en el tratamiento del hígado graso, y aumentar notablemente la secreción de bilis y el contenido de bilirrubina. (Figura 11) (Pal *et al.* 2013, Rasool *et al.* 2012).

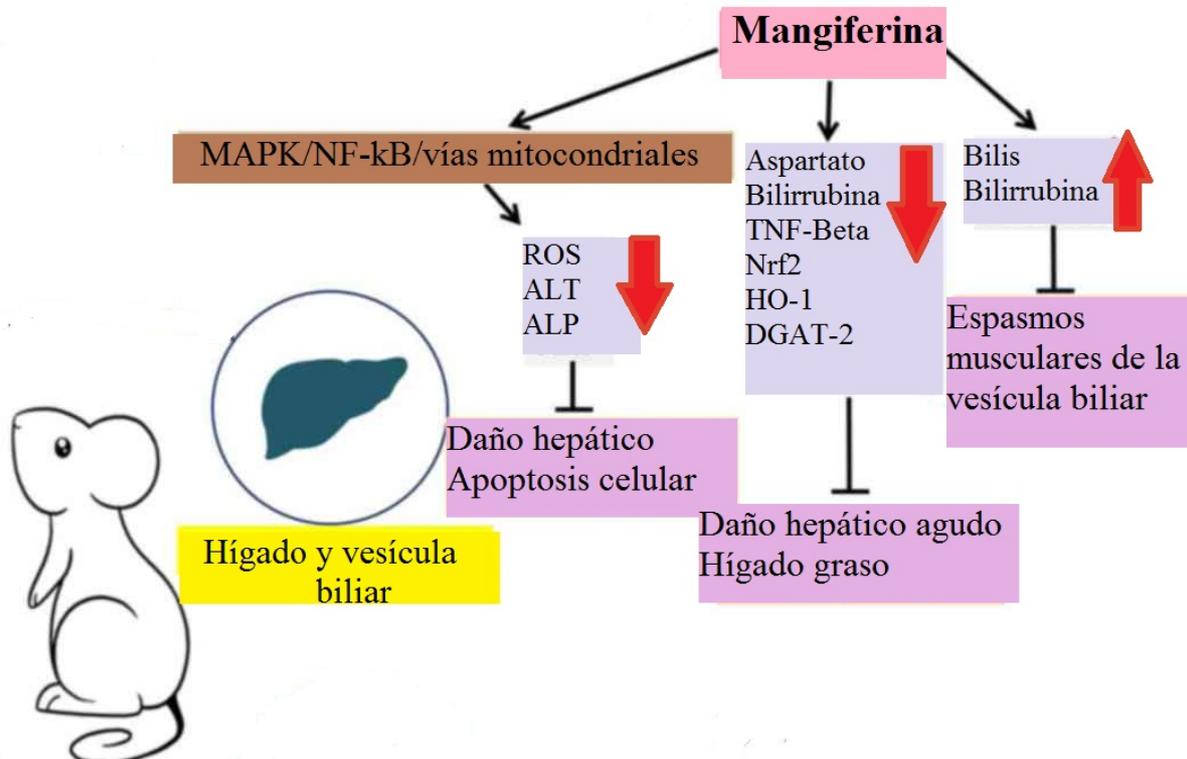


Figura 11. Resumen de las diversas acciones de la mangiferina en trastornos del hígado y la vesícula biliar. Abreviaturas: MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; NF- κ B, factor nuclear- κ B; ROS, especies reactivas de oxígeno; ALT, alanina aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; TNF- β , factor de necrosis tumoral- β ; Nrf2, factor nuclear eritroide similar al 2; HO-1, hemo oxigenasa-1; DGAT-2, diacilglicerol O-aciltransferasa 2.

Todos los indicadores evaluados *in vitro* e *in vivo* conllevar a demostrar que la planta *G. nitida* tiene propiedades antioxidantes que validarían el uso tradicional de los pobladores para problemas hepáticos e hipolipemiantes.

Mutagenicidad

La xantona gentisina presenta una actividad mutagenica al ensayo de Ames. Sin embargo, la presencia de un grupo metoxílico en C3 disminuye su solubilidad por lo que puede ser menos activa que otras xantonas causantes de mutagenicidad (Morimoto *et al.* 1983, Wink & Schimmer 2018). En el caso de la MNG, hasta la fecha, la evidencia sugiere que sus efectos secundarios varían de leves a inexistentes; sin embargo, puede haber alguna variación según la fuente de MNG (Gold-Smith *et al.* 2016). Asimismo se ha demostrado que la MNG es insuficiente para causar mutaciones y genotoxicidad en los modelos experimentales (Rodeiro *et al.* 2006). Sin embargo, como compuesto polifenólico, la MNG puede ejercer un efecto adverso sobre la viabilidad neuronal a concentraciones más altas (Feng *et al.* 2019).

Problemas identificados

Algunos de los problemas observados al revisar todos los estudios fue encontrar varias especies utilizadas con un mismo nombre vernacular así como la existencia de varios nombres comunes para una especie, y la inconsistencia entre la dosificación y las especies comercializadas bajo el mismo nombre vernacular. Esto fue comprobado por Bussmann *et al.* (2013) en su estudio sobre las especies comercializadas como antidiabéticos en el mercado Aviación en Lima, que arrojó como resultados cuatro especies de *Gentianella* vendidas como "Hercampuri", siendo *Gentianella nitida* (Grieseb.) Fabris y *Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris las Gentianaceae más vendidas, y solo se encontraron pequeñas muestras de *Gentianella incurva* (Hook.) Fabris y *Gentianella tristicha* (Gilg.) JS Pringle. Todas estas especies fueron vendidas como "hercampuri", sin embargo no se encontraron muestras de *Gentianella alborosea* (Gilg) Fabris, más comúnmente mencionado en la literatura como "hercampuri". Además al menos la mitad de los vendedores del Mercado Aviación comercializan *Gentianella* ("hercampuri") en forma de polvo fino, lo que hace imposible la identificación morfológica de la especie en el mercado, y aumenta en gran medida el riesgo para el comprador.

Otro aspecto importante sobre la necesidad de la identificación de las especies de *Gentianella*, es sobre su forma de preparación en medicina tradicional ya que de ésta depende la extracción de los principios activos responsable de su actividad

biológica. En el caso de *G. alborosea*, se atribuyeron sus actividades biológicas principalmente al secoridoide glicosídico AG (que fue identificada sólo en dos estudios), el cual es soluble en solventes polares, sin embargo en el caso de *G. nitida*, además de la AG, sus metabolitos principales lo constituyen las xantonas glicosídicas (MNG, desmetilbellidifolia, swertianina) y la xantona en forma de sesterterpeno (swerchirina), las cuales son poco solubles en agua y solventes polares, y considerando que las formas de uso tradicional son la infusión, decocto, extracto fluido y tintura, se podría considerar que no se está realizando la extracción de todos los metabolitos de estas especies vegetales, teniendo como consecuencia que no se obtengan los resultados esperados en la salud de las personas. Se requiere identificar, aislar y cuantificar los metabolitos responsables de la actividad biológica de estas especies vegetales que se utilizan en la medicina tradicional peruana, así como el estudio de sus propiedades biofarmacéuticas para proponer una forma de uso adecuada. En los últimos años, se utiliza AG y MNG en nanovehículos como niosomas y liposomas para aumentar su solubilidad, permeabilidad transmembrana y biodisponibilidad (Du *et al.* 2018, Gold-Smith *et al.* 2016, Pund & Joshi 2017).

Conclusiones

De acuerdo a los estudios revisados podemos concluir que *G. alborosea* no ha demostrado los siguientes efectos: hepatoprotectores, hipoglucémicos, e hipolipemiente, asimismo es un antioxidante débil sin llegar ser antiproliferativo (antiapoptótico), sin embargo no se ha demostrado su toxicidad y/o genotoxicidad en las dosis usadas en medicina tradicional. En cambio, *G. nitida* si demostró efectos hipoglicemiantes, hipolipemiantes, antifúngicos, antibacterianos, antioxidantes *in vitro* y hepatoprotectores, sin embargo, puede presentar cierta toxicidad debido a la presencia de la xantona gentisina, pero no hay estudios concluyentes sobre este tema. Según lo expuesto sería más recomendable utilizar la *G. nitida* bajo el nombre de "hercampuri" porque ha demostrado propiedades biológicas que corresponden con su uso en medicina tradicional. Sin embargo, existe la necesidad de buscar metabolitos secundarios individuales responsables de estas acciones y estudiar su modo de acción, biodisponibilidad, farmacocinética y vías fisiológicas con suficiente detalle. Los resultados prometedores se deben corroborar con ensayos clínicos.

Declaraciones

Lista de Abreviaturas: AG: Amarogentina; AKT: Proteína cinasa B (PKB); ALP: Fosfatasa alcalina; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato

aminotransferasa; B16F10: Línea celular de melanoma murino de ratón C57BL / 6J.; Bcl2: Proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (antiapoptótica); Bcl-XL: Proteína del linfoma extra grande de células B (antiapoptótica); Cdk4: Quinasa dependiente de ciclina 4; COX-2: Ciclooxigenasa 2; DGAT-2: Diacilglicerol O-aciltransferasa; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; Foxo-1: roteína que en los humanos está codificada por el gen FOXO1.; GSK3: Glucoquinasa; GLUT-2: Transportador de glucosa 2; H₂O₂: Peróxido de hidrogeno; HO-1: Hemo oxigenasa-1; ICAM: Molécula de adhesión intercelular; IκBα: Inhibidor α del factor Nuclear kappa B; IKK: Complejo IKK quinasa; IKK-α: Inhibidor de la quinasa de la subunidad α de NF-κB; IKK-β: Inhibidor de la quinasa de la subunidad-β de NF-κB; IL1: Interleucina 1; IL-1R: Receptores de IL1; IRAK1: Receptor de interleucina-1 activado por quinasa 1; IRAK4: Receptor de interleucina-1 activado por quinasa 4; IκB: Inhibidor de κB; JAK 1/2: Tirosinas quinasa no específicas de la familia Janus; LDL-C: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LPS: Lipopolisacáridos; MAPK: Proteínas quinasa activadas por mitógenos; MMP: Metaloproteinasas; Mng/MNG: Mangiferina; Myd88: Proteína de la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88; MTC: Medicina tradicional y complementaria; NEMO: Modulador esencial NF-κB; NF-κB: Factor Nuclear kappa B; Ngn3: Neurogenina 3; NIK: Quinasa inductora de NF-κB; Nrf2: Factor nuclear eritroide similar al 2; PARP: Poli ADP ribosa polimerasa; PDX-1: homeobox 1 pancreático y duodenal; PMA: Éster de forbol llamado forbol-12-miristato-13-acetato; ROS: Especies reactivas de oxígeno; STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3; TAB1: Factor de crecimiento transformante beta-activado por la quinasa 1 unido a proteína 1; TAB2: Factor de crecimiento transformante beta-activado por la quinasa 1 unido a proteína 2; TAK1: Factor de crecimiento transformante beta activado por quinasa 1; TC: Colesterol total; TG: Triglicéridos; TNFR: Receptor del factor de necrosis tumoral; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; TNF-β: Factor de necrosis tumoral-β; TRADD: TNFR con proteína de dominio de muerte asociada al receptor de factor de necrosis tumoral tipo 1; TRAF2: Factor 2 asociado al receptor de factor de necrosis tumoral; V: Vimang, fitomedicamento producido a partir de extractos acuosos de Mangifera indica que contiene ~ 20% mangiferina.; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular; XIAP: Inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma X.

Aprobación ética y consentimiento para participar y para la publicación: No aplica.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses durante la realización de la presente revisión.

Financiación: Esta revisión fue realizada dentro del Programa de Doctorado en Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo-Perú financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología-Perú (CONCYTEC) en cooperación con el Banco Mundial (Contrato N°07-2018-FONDECYT-BM-IADT-MU).

Contribuciones de los autores: Rubio-Guevara SR: Análisis de los resultados etnofarmacológicos y mecanismos moleculares de metabolitos secundarios, confección de tablas y gráficos, redacción del manuscrito. Blanco-Olano CM: análisis de la información etnobotánica y marchas fitoquímicas. Olascuaga-Castillo KA: análisis de la información etnofarmacológica y redacción del manuscrito. Valdiviezo-Campos JE: análisis de las estructuras químicas de los metabolitos secundarios de ambas especies y análisis fitoquímicos.

Literatura Citada

- Acero N, Llinares F, Galán de Mera A, Oltra B, Muñoz-Mingarro D. 2006. Apoptotic and free radical scavenging properties of the methanolic extract of *Gentianella alborosea*. *Fitoterapia* 77: 475-477.
- Aranda J, Villacrés J, Núñez L, Marín P, Nonato L, González G. 2018. Evaluación de la bioactividad de plantas medicinales cultivadas en el Perú usando la prueba de letalidad de *Artemia salina*. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* 3(3): 132-137.
- Arencibia D, Rosario L, Alfredo L, Curveco D. 2003. Principales ensayos para determinar la citotoxicidad de una sustancia, algunas consideraciones y su utilidad. *Revista de Toxicología en línea* 5: 40-52.
- Ashida S, Noguchi SF, Suzuki T. 1994. Antioxidative components, xanthone derivatives in *Swertia japonica* Makino *Journal of American Oil Chemistry Society* 71: 1095-1099.
- Awasthee N, Rai V, Chava S, Nallasamy P, Kunnumakkara AB, Bishayee A, Chauhan SC, Challagundla KB, Gupta SC. 2019. Targeting IκappaB kinases for cancer therapy. *Seminars in Cancer Biology* 56: 12-24.
- Bajpai MB, Asthana RK, Sharma NK, Chatterjee SK, Mukherjee SK. 1991. Hypoglycemic effect of swerchirin from the hexane fraction of *Swertia chirayita*. *Planta Med* 57(2): 102-104.
- Benard O, Chi Y. 2015. Medicinal properties of mangiferin, structural features, derivative synthesis, pharmacokinetics and biological activities. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 15: 582-594.

- Berłowski A, Zawada K, Wawer I, Paradowska K. 2013. Antioxidant Properties of Medicinal Plants from Peru. *Food and Nutrition Sciences* 4(8): 71-77.
- Bermúdez L, Huamán J. 2015. Evaluación del efecto hipoglucemiante de *Gentianella bicolor* ("Corpus huay"), *Gentianella nitida* ("hercampuri") y *Gentianella chamuchui* ("Genciana") en *Rattus rattus*. *Ciencia y Tecnología* 11(2): 93-103.
- Bussmann RW, Douglas S, Díaz D, Barocio Y. 2008. Peruvian plants canchalagua (*Schkuhria pinnata* (Lam.) Kuntze), hercampuri (*Gentianella alborosea* (Gilg.) Fabris), and corpus way (*Gentianella bicolor* (Wedd.) J. Pringle) prove to be effective in the treatment of acne. *Arnaldoa* 15(1): 149-152.
- Bussmann RW, Sharon D, Garcia M. 2009a. From Chamomile to Aspirin? Medicinal Plant use among clients at Laboratorios Beal in Trujillo, Peru. *Ethnobotany Research & Applications* 7: 399-407.
- Bussmann RW, Glenn A, Meyer K, Rothrock A, Townesmith A, Sharon D, Castro M, Cardenas R, Regalado S, Del Toro R, Chait G, Malca G, Pérez F. 2009b. Phyto-Chemical Analysis of Peruvian Medicinal Plants. *Arnaldoa* 16(1): 105-110.
- Bussmann RW, Malca-García G, Glenn A, Sharon D, Chait G, Díaz D, Pourmand K, Jonat B, Somogy S, Guardado G, Aguirre C, Chan R, Meyer K, Kuhlman A, Townesmith A, Effio-Carbajal J, Frías-Fernandez F, Benito M. 2010. Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. *Journal of Ethnopharmacology* 132(1): 101-108.
- Bussmann RW, Paniagua-Zambrana NY, Chamorro M, Molina N, Cuadros M, Olivera, J. 2013. Peril in the market – classification and dosage of species used as anti-diabetics in Lima, Peru. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 9: 37.
- Bussmann RW, Sharon D. 2014. Two decades of ethnobotanical research in Southern Ecuador and Northern Peru. *Ethnobiology and Conservation* 3: 1-50.
- Callo N, Lock O, Álvarez C, Jurupe H. 2001. Xantonas y actividad hipoglicemiante de *Gentianella nitida* y *G. tristicha*. *Boletín de la Sociedad Química del Perú* 67(3): 195-205.
- Carbonel C. 2017. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Gentianella nitida* en un modelo experimental inducido por paracetamol. Tesis de maestría. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, Pp. 25-64.
- Carbonel KN, Suárez S, Arnao A. 2016. Características fisicoquímicas y capacidad antioxidante in vitro del extracto de *Gentianella nitida*. *Anales de la Facultad de Medicina* 77(4): 333-337.
- Carraz M, Lavergne C, Jullian V, Wright M, Gairin JE, Gonzales de la Cruz M, Bourdy G. 2015. Antiproliferative activity and phenotypic modification induced by selected Peruvian medicinal plants on human hepatocellular carcinoma Hep3B cells. *Journal of Ethnopharmacology* 166: 185-199.
- Castillo S, Salinas N, León B, Sánchez I. 2006. Gentianaceae endémicas del Perú. *Revista Peruana de Biología* 13(2): 339s-354s.
- Castro A, Choquesillo F, Félix L, Milla H, Bell C, Castro N, Palomino R, Armas S, Ramos N, Calderón A. 2002. Investigación de metabolitos secundarios en plantas medicinales con efecto hipoglucemiante y determinación del cromo como factor de tolerancia a la glucosa. *Ciencia e Investigación* 5(1): 23-29.
- Cowan MM. 1999. Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews* 12(4): 564-582.
- Dai K, Yi XJ, Huang XJ, Muhammad A, Li M, Li J, Yang GZ, Gao, Y. 2018. Hepatoprotective activity of iridoids, seco-iridoids and analog glycosides from Gentianaceae on HepG2 cells via CYP3A4 induction and mitochondrial pathway. *Food & Function* 9(5): 2673-2683.
- Das S, Nageshwar B, Satish BS. 2011. Mangiferin attenuates methylmercury induced cytotoxicity against IMR-32, human neuroblastoma cells by the inhibition of oxidative stress and free radical scavenging potential. *Chemical-Biological Interactions* 193(2):129-140.
- De Feo V. 1992. Medicinal and magical plants in the northern Peruvian Andes. *Fitoterapia* 63(5): 417-440.
- Doroteo VH, Díaz C, Terry C, Rojas R. 2013. Compuestos fenólicos y actividad antioxidante in vitro de 6 plantas peruanas. *Revista de la Sociedad Química del Perú* 79(1): 13-20.
- Du S, Liu, H, Lei, T, Xie X, Wang H, He X, Tong R, Wang Y. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders (Review). *Molecular Medicine Reports* 18(6): 4775-4786.
- Fauron F. 1994. Galénica y Fitoterapia: aspectos cualitativos. *Natura Medicatrix: Revista médica para el estudio y difusión de las medicinas alternativas* 37-38: 54-60.
- Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH, Sun HM, Chen NH, Zhang Y. 2019. Mangiferin: A multipotent natural product preventing neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's disease models. *Pharmacological Research* 146: 104336.

- Fernandes ER, Carvalho FD, Remião FG, Bastos ML, Pinto MM, Gottlieb OR. 1995. Hepatoprotective activity of xanthenes and xanthonolignoids against tert-butylhydroperoxide-induced toxicity in isolated rat hepatocytes--comparison with silybin. *Pharmaceutical Research* 12(11): 1756-60.
- Gold-Smith F, Fernandez A, Bishop K. 2016. Mangiferin and Cancer: Mechanisms of Action. *Nutrients* 8(7): 396.
- Han D, Chen C, Zhang C, Zhang Y, Tang X. 2010. Determination of mangiferin in rat plasma by liquid-liquid extraction with UPLC-MS/MS. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 51(1): 260-263.
- Handa SS, Khanuja, SPS, Longo G, Rakesh DD. 2008. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants. *Earth, environmental and marine sciences and technologies, Trieste, Italy*, Pp. 22-26.
- Imran, M, Arshad MS, Butt MS, Kwon JH, Arshad MU, Sultan MT. 2017. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids in Health and Disease* 16: 84.
- Jin H, Burm H, Jin C, Rho JR, Shin J, Jeong H. 2003. Anti-angiogenic Activity of Terpestacin, a Bicyclo Sesterterpene from *Embellisia chlamydospora*. *The Journal of Antibiotics* 56 (5): 492-496.
- Karak S, Nag G, Bratati D. 2017. Metabolic profile and β -glucuronidase inhibitory property of three species of *Swertia*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 27(1): 105-111.
- Kawahara N, Masuda K, Sekita S, Satake M. 2001. A New Secoiridoid Glucoside, Amaronitidin, from the Peruvian Folk Medicine "Hercampuri" (*Gentianella nitida*). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 49(6): 771-772.
- Kawahara N, Nozawa M, Flores D, Bonilla P, Sekita S, Satake M, Kawai K. 1997. Nitidasin, a Novel Sesterterpenoid, from the Peruvian Folk Medicine "Hercampuri" (*Gentianella nitida*). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 45(10): 1717-1719.
- Kawahara N, Nozawa M, Kurata A, Hakamatsuka T, Sekita S, Satake M. 1999. A novel sesterterpenoid, nitiol, as a potent enhancer of IL-2 gene expression in a human T cell line, from the Peruvian folk medicine "Hercampuri" (*Gentianella nitida*). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 47(9):1344-13445.
- Kawahara N, Nozawaa M, Floresa D, Bonillab P, Sekitaa S, Satake M. 2000. Sesterterpenoid from *Gentianella alborosea*. *Phytochemistry* 53: 881-884.
- Khurana RK, Kaur R, Lohan S, Singh KK, Singh B. 2016. Mangiferin: a promising anticancer bioactive. *Pharmaceutical Patent Analyst* 5(3): 169-181.
- Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, Kapoor B, Gulati M, Kumar R, Ramanunni AK, Awasthi A, Dua K. 2019. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *European Journal of Pharmacology* 862: 172625.
- Kshirsagar P, Jagtap UB, Gaikwad NF, Bapat VA. 2019. Ethanopharmacology, phytochemistry and pharmacology of medicinally potent genus *Swertia*: An update. *South African Journal of Botany* 124: 444-483.
- Lacaille MA, Galle K, Wagner H. 1996. Secoiridoids and Xanthenes from *Gentianella nitida*. *Planta Medica* 62: 365-367.
- Lee D, Shin J, Yoon KM, Kim TI, Lee SH, Lee HS, Oh KB. 2008. Inhibition of *Candida albicans* isocitrate lyase activity by sesterterpene sulfates from the tropical sponge *Dysidea* sp. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18(20): 5377-5380.
- Lei J, Zhou C, Hu H, Hu L, Zhao M, Yang Y, Chuai Y, Ni J, Cai J. 2012. Mangiferin aglycone attenuates radiation-induced damage on human intestinal epithelial cells. *Journal of Cell Biochemistry* 113(8):2633-2642.
- Li H, Huang J, Yang B, Xiang T, Yin X, Peng W, Cheng W, Wan J, Luo F, Li H, Ren G. 2013. Mangiferin exerts antitumor activity in breast cancer cells by regulating matrix metalloproteinases, epithelial to mesenchymal transition, and β -catenin signaling pathway. *Toxicology Applied Pharmacology* 272: 180-190.
- Liu R, Liu Z, Zhang C, Zhang B. 2011. Gelucire44/14 as a novel absorption enhancer for drugs with different hydrophilicities: in vitro and in vivo improvement on transcorneal permeation. *Journal of pharmaceutical sciences* 100(8): 3186-3195.
- Lock O, Pérez E, Villar M, Flores D, Rojas R. 2016. Bioactive compounds from plants used in peruvian traditional medicine. *Natural Product Communications* 11(3): 315-337.
- Loh K, Tam S, Murray-Segal L, Huynh K, Meikle PJ, Scott JW, Van DB, Chen Z, Steel R, LeBlond ND, Burkovsky LA, O'Dwyer C, Nunes JRC, Steinberg JR, Fullerton MD, Galic S, Kemp BE. 2019. Inhibition of adenosine monophosphate-activated protein kinase-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase signaling leads to hypercholesterolemia and promotes hepatic steatosis and insulin resistance. *Hepatology Communications* 3: 84 - 98.

- Ma H, Chen H, Sun L, Tong L, Zhang T. 2014. Improving permeability and oral absorption of mangiferin by phospholipid complexation. *Fitoterapia* 93: 54-61.
- Malca-García GR, Zagala D, Grahamb J, Nikolića D, Friesenb JB, Lankina DC, Chena SN, Paulia GF. 2019. Dynamics of the isoflavone metabolome of traditional preparations of *Trifolium pratense* L. *Journal of Ethnopharmacology* 238: 111865.
- Mathur S, Hoskins C. 2017. Drug development: Lessons from nature. *Biomed reports. Spandidos Publications* 6(6): 612-614.
- Matkowski A, Kuś P, Górska E, Woźniak D. 2013. Mangiferin - a bioactive xanthone, from not only mango and not just antioxidant. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 13(3):439-55.
- Medda S, Mukhopadhyay S, Basu MK. 1999. Evaluation of the *in vivo* activity and toxicity of amarogentin, an antileishmanial agent, in both liposomal and niosomal forms, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 44(6): 791-794.
- Mirzaee F, Hosseini A, Jouybari HB, Davoodi A, Azadbakht M. 2017. Medicinal, biological and phytochemical properties of *Gentiana* species. *Journal of Traditional and Complementary* 7(4): 400-408.
- Mishra B, Priyadarsini KI, Sudheerkumar M, Unnikrishnan MK, Mohan H. 2006. Pulse radiolysis studies of mangiferin: A C-glycosyl xanthone isolated from *Mangifera indica*. *Radiation Physics and Chemistry* 75(1): 70-77.
- Moreno K, Jaramillo C, Moreira M, Gastón S, Rojas de Astudillo L. 2016. Investigaciones etnobotánicas, fitoquímicas, antioxidantes y preclínicas en cinco plantas medicinales que se consumen como antidiabéticas en Machala, Provincia de El Oro, Ecuador. *Saber. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente* 28(3): 546-557.
- Morimoto I, Nozaka T, Watanabe F, Ishino M, Hirose Y, Okitsu T. 1983. Mutagenic activities of gentisin and isogentisin from *Gentiana radix* (Gentianaceae). *Mutation Research/Genetic Toxicology* 116: 103-117.
- Mostacero J. 2005. Características edafoclimáticas y fitogeográficas de las plantas medicinales del dominio andino noroccidental del Perú, durante 1976 al 2004. Tesis doctoral. Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú, Pp.115-117.
- Mujica R. 2017. Relación de obesidad, sedentarismo y ansiedad con los estilos de vida del centro de atención de medicina complementaria del hospital Víctor Lazarte Echeagaray-Trujillo del año 2017. Tesis de especialización. Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Lima, Perú, Pp. 35-48.
- Nag G, Das S, Das S, Mandal S, De B. 2015. Antioxidant, anti-acetylcholinesterase and anti-glycosidase properties of three species of *Swertia*, their xanthenes and amarogentin: A comparative study. *Pharmacognosy Journal* 7(2): 117-123.
- Novoa R, Oviedo R, Tapia K, Bohórquez I. 2008. Efecto de *Gentianella alborosea* en hígado graso inducido por tetracloruro de carbono en ratas machos. *Anales de la Facultad de Medicina*. 69(1):40-41.
- Núñez J. 2018. Efecto del extracto acuoso de *Gentianella nitida* (Hercampuri) sobre los niveles de glucemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglucemia inducida. Tesis de grado. Universidad Los Ángeles de Chimbote, Trujillo, Perú, Pp. 13-25.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. OMS, Ginebra, Suiza, Pp. 15-40.
- Orrillo R. 2018. Etnobotánica de las plantas medicinales expandidas en los mercados de Cajamarca y San Marcos. Tesis de grado. Universidad Nacional de Cajamarca, Cajamarca, Perú, Pp. 41-105.
- Osorio L, Patiño T, Tagle M, Huayanay L. 2010. Percepciones, conocimientos y actitudes sobre enfermedad hepática en adultos sanos que acuden a instituciones de salud de estrato A, B y C. *Revista de Gastroenterología del Perú* 30(2):126-132.
- Pal D, Sur S, Mandal S, Das A, Roy A, Das S, Panda CK. 2012. Prevention of liver carcinogenesis by amarogentin through modulation of G1/S cell cycle check point and induction of apoptosis. *Carcinogenesis* 33 (12): 2424-2431.
- Pal PB, Sinha K, Sil PC. 2013. Mangiferin, a natural xanthone, protects murine liver in Pb (II) induced hepatic damage and cell death via MAP kinase, NF- κ B and mitochondria dependent pathways. *PloS one*, 8(2): e56894.
- Pal PB, Sinha K, Sil PC. 2014. Mangiferin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress mediated signaling cascade, TNF α related and mitochondrial dependent apoptotic pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *PloS one* 9:9.
- Patel K, Kumar V, Verma A, Rahman Mahfoozur, Patel DK. 2019. Amarogentin as topical anticancer and anti-infective potential: Scope of lipid based vesicular in its effective delivery. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 14(1): 7-15.

- Patro BS, Chintalwar GJ, Chattopadhyay S. 2005. Antioxidant activities of *Swertia decussata* xanthenes. *Natural Product Research* 19 (4):347-354.
- Pérez F, León G, Rodríguez F, Vásquez L. 2011. Estudio fitoquímico preliminar de plantas medicinales del norte del Perú. *Pueblo continente* 22(2): 421-426.
- Pinedo J. 2010. Evaluación genotóxica de los extractos acuosos liofilizados de *Gentianella alborosea*, *Uncaria guianensis* y *Uncaria tomentosa* en linfocitos de ratas albinas cepa Holtzman. Tesis de grado. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú, Pp. 45-85.
- Pires BRB, Mencialha AL, Ferreira GM, de Souza WF, Morgado-Díaz JA, Maia AM, Corrêa S, Abdelhay ESW. 2017. NF-kappaB Is Involved in the Regulation of EMT Genes in Breast Cancer Cells. *PLoS ONE* 12(1): e0169622.
- Potunuru UR, Priya KV, Varsha M, Mehta N, Chandel S, Manoj N, Raman T, Ramar M, Gromiha MM, Dixit M. 2019. Amarogentin, a secoiridoid glycoside, activates AMP-activated protein kinase (AMPK) to exert beneficial vasculo-metabolic effects 1863(8):1270–1282.
- Quiroz AA. 2018. Efecto del extracto acuoso de *Gentianella alborosea* (Hercampuri) sobre los niveles de colesterol sérico en *Rattus rattus* var. albinus. Tesis de grado. Universidad Los Ángeles de Chimbote, Trujillo, Perú, Pp. 19-36.
- Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar, N, Divya H, Nishigaki I. 2015. Mangiferin in cancer chemoprevention and treatment: pharmacokinetics and molecular targets. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 35(1): 76–84.
- Rasool M, Sabina EP, Mahinda PS, Gnanaselvi BC. 2012. Mangiferin, a natural polyphenol protects the hepatic damage in mice caused by CCl 4 intoxication. *Comparative Clinical Pathology* 21(5): 865-872.
- Ray S, Majumder HK, Chakravarty AK, Mukhopadhyay S, Gil RR, Cordell GA. 1996. Amarogentin, a naturally occurring secoiridoid glycoside and a newly recognized inhibitor of topoisomerase I from *Leishmania donovani*. *Journal of Natural Products* 59(1): 27-29.
- Rodeiro I, Cancino L, Gonzalez JE, Morffi J, Garrido G, Gonzalez RM, Nunez A, Delgado R. 2006. Evaluation of the genotoxic potential of *Mangifera indica* L. extract (Vimang), a new natural product with antioxidant activity. *Food Chemistry Toxicology* 44: 1707-1713.
- Rodríguez E, Almeida S. 2009. Evaluación del potencial genotóxico de cinco especies medicinales de uso popular en el Perú. Tesis de grado. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú, Pp. 45-77.
- Rojas R, Doroteo V, Bustamante B, Bauerd J, Lock O. 2004. Antimicrobial and free radical scavenging activity of *Gentianella nitida*. *Fitoterapia* 75: 754-757.
- Rojas T, Bourdy G, Ruiz E, Cerapio JP, Pineau P, Gardon J, Doimi F, Deparis X, Deharo E, Bertani S. 2018. Herbal medicine practices of patients with liver cancer in Peru: A comprehensive study toward integrative cancer management. *Integrative Cancer Therapies* 17(1): 52-64.
- Saha P, Mandal S, Das A, Das PC, Das S. 2004. Evaluation of the anticarcinogenic activity of *Swertia chirata* Buch. Ham, an Indian medicinal plant, on DMBA-induced mouse skin carcinogenesis model. *Phytotherapy Research* 18: 373-378.
- Saleh S, El-Maraghy N, Reda E, Barakat W. 2014. Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: role of adiponectin and TNF- α . *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 86(4): 1935-1948.
- Sarkar A, Sreenivasan Y, Ramesh GT, Manna SK. β -d-glucoside suppresses tumor necrosis factor-induced activation of nuclear transcription factor κ B but potentiates apoptosis. 2004. *Journal of Biology Chemistry* 279:33768–33781.
- Saxena AM, Murthy PS, Mukherjee SK. 1996. Mode of action of three structurally different hypoglycemic agents: a comparative study. *Indian Journal of Experimental Biology* 34(4): 351-355.
- Saxena AM1, Bajpai MB, Mukherjee SK. 1991. Swerchirin induced blood sugar lowering of streptozotocin treated hyperglycemic rats. *Indian Journal of Experimental Biology* 29(7): 674-675.
- Saxena AM1, Bajpai MB, Murthy PS, Mukherjee SK. 1993. Mechanism of blood sugar lowering by a swerchirin-containing hexane fraction (SWI) of *Swertia chirayita*. *Indian Journal of Experimental Biology* 31(2): 178-181.
- Seguro Social de Salud-ESSALUD. 2018. Guía metodológica de preparados fitofarmacéuticos. Gerencia Central de Prestaciones de Salud-Gerencia de Medicina Complementaria. Lima, Perú, Pp. 65-96.
- Sekar V, Mani S, Malarvizhi R, Nithya P, Vasanthi HR. 2019. Antidiabetic effect of mangiferin in combination with oral hypoglycemic agents metformin and gliclazide. *Phytomedicine* 59: 152901.

- Sierra M, Barros R, Gómez D, Mejía A, Suarez D. 2018. Productos naturales: metabolitos secundarios y aceites esenciales. Fundación Universitaria Agraria de Colombia, Bogotá D.C, Colombia. Pp. 36-48.
- Singh A. 2008. Phytochemicals of Gentianaceae: A review of pharmacological properties. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* 1: 33-36.
- Singh SK, Tiwari RM, Sinha SK, Danta CC, Prasad SK. 2012. Antimicrobial evaluation of mangiferin and its synthesized analogues. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2(2): S884-S887.
- Srivastava RAK, Pinkosky SL, Filippov S, Hanselman JC, Cramer CT, Newton RS. 2012. AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *Journal of Lipid Research*, 53(12): 2490–2514.
- Struwe L, Albert V (Editores). 2002. *Gentianaceae: Systematics and natural history*. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido, Pp. 835-838.
- Struwe L, Pringle JS. 2018. *Gentianaceae*. In: Kadereit J., Bittrich V. (eds) *Flowering plants. Eudicots. The families and genera of vascular plants*, vol 15. Springer, Cham, Switzerland, Pp. 453-503.
- Suman RK, Mohanty IR, Maheshwari U, Borde MK, Deshmukh YA. 2016. Natural dipeptidyl peptidase-IV inhibitor mangiferin mitigates diabetes-and metabolic syndrome-induced changes in experimental rats. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 9: 261.
- Swati Pund, Amita Joshi. 2017. Chapter 23 - Nanoarchitectures for Neglected Tropical Protozoal Diseases: Challenges and State of the Art, Editor(s): Alexandru Mihai Grumezescu, *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*. Elsevier. Pp. 439-480.
- Taufert Y, Marin MA. 2014. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud* 13(2): 95-110.
- Takeda T, Tsubaki M, Sakamoto K, Ichimura E, Enomoto A, Suzuki Y, Itoh T, Imano M, Tanabe G, Muraoka O. Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B-inducing kinase inhibitor, suppresses metastasis and tumor growth in a mouse metastatic melanoma model. 2016. *Toxicology and Applied Pharmacology* 306: 105-112.
- Torres V, Castro AE. 2014. Fitoterapia. *Revista de Actualización Clínica Investiga* 42:2185-2189.
- Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2020. *Gentianella nitida* (Gilg) Fabris. Accedido el 23 de Enero, 2020. <http://tropicos.org/Name/13801743>
- Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2020. *Gentianella nitida* (Griseb.). Accedido el 23 de Enero, 2020. Fabris. <http://tropicos.org/Name/13801733>
- Tsubaki M, Takeda T, Kino T, Itoh T, Imano M, Tanabe G, Muraoka O, Satou T, Nishida S. Mangiferin suppresses CIA by suppressing the expression of TNF- α , IL-6, IL-1 β , and RANKL through inhibiting the activation of NF- κ B and ERK1/2. 2015. *American Journal of Translational Research* 7: 1371-1381.
- Ugaz-Soto L, Zafra-Tanaka JH, Tapia ME. 2012. Efecto de *Gentianella alborosea* en esteatosis hepática no alcohólica inducida por dieta hiperlipídica en ratas Holtzman Hembras. *CIMEL* 17(1): 18-23.
- Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. 2012. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Current Pharmaceutical Design* 18:3831–3852.
- Vidari G, Vitafinzi P. 2010. Las Gentianaceae: botánica, fitoquímica y actividad biológica, *La Granja* 11(1): 3-14.
- Wang HL, Li CY, Zhang B, Liu YD, Lu BM, Shi Z, An N, Zhao LK, Zhang JJ, Bao JK, Wang Y. 2014. Mangiferin facilitates islet regeneration and β -cell proliferation through upregulation of cell cycle and β -cell regeneration regulators. *International journal of molecular sciences* 15(5): 9016-9035.
- Wang X, Gao L, Lin H, Song J, Wang J, Yin Y, Zhao J, Xu X, Li Z, Li L. 2018. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli. *European Journal of Pharmacology* 824: 170-178.
- Wang Z, Deng J, Li X, Wang Q. 2007. Dissoluble mangiferin inclusion compound and its preparation method. Chinese Patent CN101019877-A.
- Wink M, Schimmer O. 2018. Molecular modes of action of defensive secondary metabolites. In *Annual Plant Reviews online*, J.A. Roberts (Ed.), Blackwell, Oxford, United Kingdom, Pp. 21-50.
- Wolfender JL, Urbain A, Hostettmann K. 2015. Profiling, isolation, chemical characterisation and distribution of Gentianaceae constituents. In: Rybczyński J., Davey M., Mikula A. (eds) *The Gentianaceae - Volume 2: Biotechnology and Applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Pp. 349-381.
- Woods A, Williams JR, Muckett PJ, Mayer FV, Liljevald M, Bohlooly Y, Carling D. 2017. Liver-

specific activation of AMPK prevents Steatosis on a high-fructose diet. *Cell Reports* 18: 3043-3051.

Zhang X. 1999. Xanthone glycosides in Gentianaceae of Qinghai-Tibet plateau, *Studies in Plant Science* 6: 320-322.

Zhang Y, Zhang M, Li H, Zhao H, Wang F, He Q, Zhang T, Wang S. 2018. Serum metabolomics study of the hepatoprotective effect of amarogentin on CCl₄-induced liver fibrosis in mice by GC-TOF-MS analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 149: 120-127.

Zhang Y, Zhao H, Li H, Cao W, Wang F, Zhang T, Wang SW. 2017. Protective effects of Amarogentin against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Molecules* 22(5): E754.

Zhu X, Cheng YQ, Du L, Li Y, Zhang F, Guo H, Liu YW, Yin XX. 2015. Mangiferin attenuates renal fibrosis through down-regulation of osteopontin in diabetic rats. *Phytotherapy research* 29(2): 295-302.