

# Actividad antimalárica de extractos acuosos de *Lantana camara* L., *Verbena littoralis* L. y *Heliotropium indicum* L. en ratones infectados con *Plasmodium berghei*

CARRILLO-ROSARIO, TEOLINDA; DÍAZ DE RAMÍREZ, ADELINA.

Universidad de Los Andes, Núcleo Universitario "Rafael Rangel". Departamento de Biología y Química. Trujillo, Venezuela.

Recibido Mayo 2006 - Aceptado Diciembre 2006

## RESUMEN

La emergencia y expansión de cepas de parásitos resistentes a las drogas comúnmente utilizadas en el tratamiento de la malaria, enfatiza la necesidad de investigar nuevos compuestos quimioterapéuticos. El presente estudio reporta la actividad antimalárica de extractos crudos acuosos de tres especies de plantas indicadas en la medicina tradicional venezolana para tratar la malaria y/o la fiebre. Se utilizaron ratones suizos albinos inoculados con  $1 \times 10^6$  eritrocitos infectados con *Plasmodium berghei*. Los resultados mostraron que los tres extractos en la dosis de 500 mg/kg/día, administrados oralmente, exhibieron actividad antimalárica parcial. Los obtenidos de *Verbena littoralis* y *Lantana camara* (Verbenaceae) redujeron la parasitemia de *P. berghei* en 43% ( $P = 0,01$ ) y 49% ( $P = 0,05$ ) respectivamente. *Heliotropium indicum* (Borraginaceae) resultó el menos activo (37% de reducción,  $P = 0,05$ ). Aunque, ninguno de los extractos mostró efectos significativos sobre el tiempo medio de sobre-vida de los ratones, aquellos tratados con *H. indicum* sobrevivieron en media, tres días ( $10 \pm 3,5$ ) a los del grupo control no tratado ( $7,4 \pm 0,8$ ). Estos resultados indican que las plantas usadas en la medicina tradicional para el tratamiento de la malaria y/o la fiebre, podrían representar una fuente potencial de nuevos compuestos antimaláricos.

## PALABRAS CLAVES

Extractos de plantas medicinales, *Lantana camara*, *Verbena littoralis*, *Heliotropium indicum*, actividad antimalárica, *Plasmodium berghei*.

## ABSTRACT

The emergence and expansion of resistant strains of parasites to drugs commonly used in the treatment of

malaria emphasize the need to research new chemotherapeutic compounds. The present study reports the antimalarial activity of crude aqueous extracts of three plants species indicated in Venezuelan traditional medicine for the treatment of malaria and/or fever. There were used albino Swiss mice inoculated with  $1 \times 10^6$  with *Plasmodium berghei* infected erythrocytes. The results showed that the three extracts in the dose of 500 mg/kg/day administered orally, exhibit partial antimalarial activity. The ones obtained from *Verbena littoralis* and *Lantana camara* (Verbenaceae) reduced the parasitemia of *P. berghei* in 43% ( $P = 0.01$ ) and 49% ( $P = 0.05$ ), respectively. *Heliotropium indicum* (Borraginaceae) proved to be less active (37% reduction,  $P = 0.05$ ). Although, none of the extracts showed significant effects during the average survival time of the mice; those treated with *H. indicum* survived on average three days ( $10 \pm 3.5$ ) longer than the untreated control group ( $7.4 \pm 0.8$ ). These results indicate that plants used in traditional medicine for the treatment of malaria and/or fever could represent a potential source for new antimalarial compounds.

## KEY WORDS

Medicinal plant extracts, *Lantana camara*, *Verbena littoralis*, *Heliotropium indicum*, antimalarial activity, *Plasmodium berghei*.

## INTRODUCCIÓN

La malaria constituye la principal enfermedad parasitaria de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, originando alrededor de 400 millones de nuevos casos clínicos y más de dos millones de muertes al año (WHO, 1996 a,b,c,d; 2000; Greenwood y Mutabingwa, 2002). Esta situación se ve agravada por lo complejo que resulta el control de la enfermedad debido, principalmente, al acelerado desarrollo de

resistencia de los vectores a los insecticidas y al surgimiento y expansión de cepas de parásitos resistentes a las drogas antimaláricas (Godoy et al., 1975; Wernsdorfer, 1991; WHO, 1996 a,d; Molina et al., 1997; Caraballo y Rodríguez-Acosta, 1999). Igualmente, se ve afectada por el progresivo aumento de focos de malaria, resultantes de los movimientos migratorios de individuos infectados y por los cambios ambientales, ecológicos o sociales, derivados de la agricultura u otras explotaciones económicas en regiones selváticas (WHO, 1996 a,d; Conn et al., 2002; PAHO/WHO, 2003; Rodríguez-Morales et al., 2006).

En países donde la malaria es endémica, las plantas o sus principios activos son utilizados para el tratamiento de esta enfermedad (Phillipson y O'Neill, 1987; Phillipson y Wright, 1991; Kirby, 1996; Willcox y Bodeker, 2004). Entre las razones que justifican la importancia de su uso, se menciona que, las hierbas medicinales son mucho más económicas, no se conocen registros que indiquen la resistencia de los extractos totales de las plantas y que posiblemente, la fitoterapia produzca menos efectos adversos que la quimioterapia (Willcox y Bodeker, 2000).

El empleo de fármacos provenientes de plantas para el tratamiento de la malaria, tiene una larga y exitosa tradición. En este contexto, la quinina y la quinidina derivadas de la corteza del árbol *Cinchona* spp. y la artemisina o quinghaosu aislada de *Artemisia annua* L., ilustran el valor potencial de investigar plantas tradicionalmente usadas contra la malaria, y han dado un impulso considerable a la búsqueda de nuevas drogas antimaláricas a partir de plantas medicinales (Klayman, 1985; Kirby, 1996; Ridley, 2002; Willcox y Bodeker, 2004).

Es importante, que las plantas medicinales, usualmente seleccionadas sobre la base de una

aceptación tradicional, adquirida por su eficacia en el tratamiento de la malaria y/o de la fiebre, un síntoma característico de la enfermedad, sean examinadas con el fin de determinar su actividad y evaluar su potencial como fuente de nuevas drogas antimaláricas. Siguiendo esa orientación, en el presente trabajo se estudia la actividad antimalárica *in vivo* de extractos acuosos obtenidos de tres especies de plantas, usadas en la medicina popular venezolana como febrífugas y/o antimaláricas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Selección y colecta de las plantas medicinales.** De la literatura que aborda el uso de plantas medicinales en Venezuela (Rodríguez, 1983; Delascio Chitty, 1985; Dako, 1991; López-Palacios, 1991; Alborno, 1997; Gil Otaiza, 1997; Guánchez, 1999; Bermúdez y Velásquez, 2002; Caraballo et al., 2004) fueron seleccionadas las especies vegetales *Verbena littoralis* L. (*Verbena*), *Lantana camara* L. (*Cariaquito rojo*) y *Heliotropium indicum* L. (*Rabo de alacrán*) utilizadas popularmente como febrífugas y/o antimaláricas en algunas regiones del país (TABLA I). Las plantas fueron colectadas en época de floración, de su ambiente natural en el municipio Pampanito, estado Trujillo, Venezuela, en una zona de vida de bosque húmedo tropical, entre las coordenadas 9° 15' de latitud norte y 71° 9' de longitud oeste. La identificación taxonómica se realizó comparando las muestras con la colección del herbario de la Universidad Simón Bolívar, en Caracas. En la TABLA I se reportan las tres plantas utilizadas, especificando la familia, los nombres científico y vulgar, las partes usadas en la preparación de los extractos, la composición química y el uso medicinal reportado en la literatura.

**TABLA I**  
**Plantas utilizadas como antimaláricas y/o febrífugas en la medicina popular venezolana.**

Especie	Familia	Partes	Composición Química	Usos Médicos Reportados	Referencias
(Nombre vulgar)		Usadas			
<i>Heliotropium indicum</i> L. (Rabo de alacrán)	<b>BORRAGINACEAE</b>	Hojas	Contiene necinas como: retronecina, heliotrina, heleurina, indicina, supinina, lasiocarpina, ácidos octacosanoico, palmítico, betulínico; alcohol cerílico, lupeol, luteolina, hordenina y manitol.	Contra la malaria y la fiebre. Como diaforético, hemostático, emenagogo, antiséptico buco-faríngeo, emoliente. Contra la afección, disentería, hemorroides, mordedura de serpiente, parotiditis, y sarna. Para el sarampión y facilitar la menstruación.	Rodríguez, 1983; Delascio Chitty, 1985; Alborno, 1997; Guánchez, 1999; Caraballo <i>et al.</i> ; 2004.
<i>Lantana camara</i> L. (Cariaquito Rojo)	<b>VERBENACEAE</b>	Hojas	Las hojas contienen ácido láctico, lantanina (alcaloide), compuestos triterpénicos, lancomarona, 3-moxiursolato, resinas.	Contra la fiebre. Se emplea como diaforético, antiespasmódico, antirreumático, emenagogo y antiséptico. Como mucolítico y expectorante. Para el asma, gripes, resfriados y la tos. Contra el mareo, y el espasmo. Para tratar la lechía y en enfermedades hepáticas, así como para la higiene íntima, facilitar en el parto y purificar la sangre.	López-Palacios, 1991; Alborno, 1997; Guánchez, 1999.
<i>Verbena littoralis</i> L. ( <i>Verbena</i> )	<b>VERBENACEAE</b>	Hojas	Presencia de los glucósidos: verbenalina y verbenina; mucilago, principio amargo, saponina y tanino.	Contra la malaria y la fiebre. Como astringente, antiespasmódico, depurativo, diaforético y galactofora. Para los trastornos del hígado, bazo y riñones. En el tratamiento de ciertas ictericias. Para el ardor durante la micción, aumentar la orina y eliminar las arenillas. Para facilitar la menstruación, para tratar la pleuresía, úlceras de la boca, dolor de muelas, afección, amigdalitis, diarreas simples y como tranquilizante.	López-Palacios, 1991; Dako, 1991; Alborno, 1997; Gil Otaiza, 1997; Bermúdez y Velásquez, 2002; Caraballo <i>et al.</i> ; 2004.

**Preparación de extractos crudos.** El material vegetal fue secado en estufa entre 25 a 30°C y pulverizado en mortero, empleándose agua como solvente para la preparación de los extractos crudos. Para ello, se mezclaron mediante agitación constante, durante 24 horas y a temperatura ambiente, 100 gr. del material vegetal por cada 500 mL de agua destilada y la mezcla resultante, fue filtrada y liofilizada. Al momento de su uso, los extractos fueron pesados y diluidos con agua destilada a fin de obtener dosis de 250 y 500 mg/kg de peso, para un volumen final de administración por vía oral de 0,5 mL.

**Ensayos en ratones albinos.** La actividad de los extractos vegetales fue evaluada *in vivo*, en ratones suizos albinos, infectados con formas sanguíneas de *Plasmodium berghei* usando el ensayo supresor de cuatro días (Peters, 1965). La cepa de *P. berghei* fue conservada a -70 °C y a través de pasajes sucesivos en ratones. En los experimentos se emplearon un total de 55 ratones machos, de 20 ± 2 gr. de peso. Los animales fueron inoculados por vía intravenosa con 1x10<sup>6</sup> eritrocitos parasitados con *P. berghei* y luego fueron distribuidos de manera aleatoria en grupos de cinco animales cada uno, constituyéndose los siguientes grupos para cada experimento: a) Grupos tratados, en estos se incorporaron un total de 25 ratones, que se utilizaron para evaluar la parasitemia y la sobre-vida de los animales infectados y tratados con los extractos crudos acuosos de las plantas a estudiar, en las dosis de 250 y 500 mg/kg/día, por vía oral durante cuatro días consecutivos, comenzando un día después de la inoculación de los parásitos. b) Grupos controles, en estos se emplearon un total de 15 ratones para evaluar la parasitemia y la sobre-vida de los animales infectados y no tratados, que recibieron solamente agua destilada y c) Grupos testigos, en los cuales se usaron 15 ratones que fueron tratados con dosis de 50 mg/kg de peso de cloroquina, aplicada como droga antimalárica de referencia. Al 5to día de la inoculación de los parásitos, fueron realizados frotis sanguíneos, fijados con metanol, coloreados con Giemsa y examinados en microscopio óptico con el objetivo de inmersión 100X.

La actividad antimalárica de los extractos fue determinada por el porcentaje de reducción de la parasitemia media, en los ratones infectados y tratados, comparadas con la observada en los animales infectados y no tratados. Los extractos fueron considerados parcialmente activos, cuando la parasitemia fue reducida en 30% o más (Carvalho et al., 1991). Diariamente, durante un período de 30 días sucesivos a la inoculación, todos los grupos de

ratones fueron monitoreados con el fin de registrar el tiempo de sobre-vida. Para estimar diferencias significativas entre las medias de la parasitemia, así como, del tiempo medio de sobre-vida entre los grupos tratados y controles no tratados, fue realizada la Prueba t de student.

## RESULTADOS

Los extractos crudos acuosos obtenidos de las hojas de *L. camara*, *V. littoralis* y *H. indicum* evaluados en ratones albinos infectados con *P. berghei*, presentaron actividad antimalárica parcial en la dosis de 500 mg/kg/día.

Como se aprecia en la TABLA II, el extracto de *V. littoralis* en la dosis de 500 mg/kg/día inhibió el crecimiento de los parásitos en 43%, observándose que la diferencia entre la parasitemia media de los animales tratados (24,7 ± 3,5) y la del grupo control no tratado (43 ± 4,8) fue altamente significativa (P = 0,01). Por el contrario, la diferencia en el tiempo medio de sobre-vida entre ambos grupos de ratones, no mostró significancia. El mismo extracto, ensayado en la dosis de 250 mg/kg/día no resultó activo contra los esquizontes sanguíneos del parásito, reduciendo apenas en un 26% el crecimiento de *P. berghei*.

**TABLA II**  
**Eficacia relativa del extracto acuoso de Verbena littoralis L. (Verbena) ensayado contra formas eritrocíticas de Plasmodium berghei en ratones suizos albinos.**

Grupo de Animales	Dosis mg/kg/día	Parasitemia <sup>a</sup> ? ± DE	Reducción de <sup>b</sup> la parasitemia (%)	Tiempo Medio de sobre-vida (días)
Tratado	250	30,6 ± 8,4	26	10,3 ± 1,4
	500	24,7 ± 3,5**	43	11,0 ± 2,1
Control no tratado	-	43,0 ± 4,8	0	9,8 ± 0,9
Cloroquina <sup>c</sup>	50	0,0 ± 0,0	100	30,0 ± 0,0

<sup>a</sup> Valores expresados como ? ± DS (n = 5)

<sup>b</sup> Porcentaje de reducción de la parasitemia en relación a los ratones control no tratados

<sup>c</sup> Ratones control tratados con 50 mg/kg de Cloroquina.

\*\* Diferencia estadísticamente significativa (P = 0,01) en relación al control no tratado.

El extracto de *L. camara* también fue parcialmente activo en la dosis de 500 mg/kg, inhibiendo la multiplicación de los parásitos en 49%. En este caso, la diferencia entre la parasitemia media del grupo tratado (22 ± 1,0) y el control no tratado (43,3 ± 4,6) resultó significativa (P = 0,05). Con la dosis de 250 mg/kg/día, la reducción de la parasitemia no superó el 26%, no obstante, en los animales tratados, la parasitemia media (32,2 ± 4,4) también mostró diferencia estadísticamente significativa (P = 0,05) cuando comparada con la del grupo control no tratado (43,3 ± 4,6). Como en el caso anterior, las dosis ensayadas no afectaron significativamente el tiempo medio de sobre-vida de

los ratones tratados, con relación a los animales controles, que recibieron solamente agua destilada (TABLA III).

**TABLA III**  
Eficacia relativa del extracto acuoso de *Lantana camara* L. (Cariaquito rojo) ensayado contra formas eritrocíticas de *Plasmodium berghei* en ratones suizos albinos.

Grupo de Animales	Dosis mg/kg/día	Parasitemia <sup>a</sup> ? ± DE	Reducción de <sup>b</sup> la parasitemia (%)	Tiempo Medio de sobre-vida (días)
Tratado	250	32,2 ± 4,4*	26	8,5 ± 1,7
	500	22,0 ± 1,0*	49	10,0 ± 2,6
Control no tratado	-	43,3 ± 4,6	0	8,0 ± 0,0
Cloroquina <sup>c</sup>	50	0,0 ± 0,0	100	30,0 ± 0,0

<sup>a</sup> Valores expresados como ? ± DS (n = 5)

<sup>b</sup> Porcentaje de reducción de la parasitemia en relación a los ratones control no tratados

<sup>c</sup> Ratones control tratados con 50 mg/kg de Cloroquina

\* Diferencia estadísticamente significativa (P = 0,05) en relación al control no tratado.

Como se muestra en la TABLA IV, el extracto acuoso de la especie *H. indicum* evaluado sólo en la dosis de 500 mg/kg/día, inhibió el crecimiento de los parásitos en 37%. La diferencia entre la parasitemia media de los animales tratados con el extracto (30,6 ± 5,6) y la del grupo control (48,7 ± 4,5) que recibieron solamente agua destilada, fue significativa (P = 0,05). Además, los animales tratados, presentaron un tiempo medio de sobre-vida de 10 ± 3,5 días, superando así, en aproximadamente tres días a los del control no tratado (7,4 ± 0,8 días). A pesar de ello, esta diferencia no fue significativa.

**TABLA IV**  
Eficacia relativa del extracto acuoso de *Heliotropium indicum* L. (Rabo de alacrán) ensayado contra formas eritrocíticas de *Plasmodium berghei* en ratones suizos albinos.

Grupo de Animales	Dosis mg/kg/día	Parasitemia <sup>a</sup> ? ± DE	Reducción de <sup>b</sup> la parasitemia (%)	Tiempo Medio de sobre-vida (días)
Tratado	500	30,6 ± 5,6*	37	10,0 ± 3,5
No tratado	-	48,7 ± 4,5	0	7,4 ± 0,8
Cloroquina <sup>c</sup>	50	0,0 ± 0,0	100	30,0 ± 0,0

<sup>a</sup> Valores expresados como ? ± DS (n = 5)

<sup>b</sup> Porcentaje de reducción de la parasitemia en relación a los ratones control no tratados

<sup>c</sup> Ratones control tratados con 50 mg/kg de Cloroquina

\* Diferencia estadísticamente significativa (P = 0,05) en relación al control no tratado.

Los ratones que recibieron cloroquina en la dosis de 50 mg/kg de peso, no presentaron parasitemia, ni mortalidad desde el 5<sup>to</sup> al 30<sup>to</sup> día de infección, período máximo de observación.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mostraron que los extractos de *V. littoralis*, *H. indicum* y *L. camara*, presentan alguna actividad antimalárica intrínseca contra las formas sanguíneas de *P. berghei*, a juzgar

por las menores parasitemias presentadas por los ratones tratados, en relación con los controles no tratados. La actividad antimalárica de las tres especies de plantas, fue evaluada mediante la administración por vía oral, de extractos acuosos, en ratones suizos albinos infectados con *P. berghei*.

El estudio de compuestos con potencial actividad esquizotónica, típicamente se inicia con el empleo de plasmodios de roedores, los cuales resultan eficientes para realizar ensayos *in vivo*. Estos modelos ya han sido validados a través de la identificación de varias drogas antimaláricas tales como, mefloquina, alofantrina y más recientemente derivados de la artemisina (Peters et al., 1977; Posner et al., 2003).

La escogencia del solvente acuoso, se basó en que las plantas seleccionadas en este estudio, son tradicionalmente utilizadas en forma de infusiones o decocciones, preparadas siempre con agua. Con estos procedimientos, se extraen de las plantas, las sustancias polares.

Se ha reconocido, que si una determinada planta ha sido usada durante siglos para la terapéutica humana, se le debería adjudicar un cierto grado de credibilidad a su eficiencia y a su bajo índice de toxicidad (Phillipson y Wright, 1991; Kirby, 1996). Dentro de las numerosas propiedades medicinales atribuidas a las especies *V. littoralis* y *H. indicum*, se menciona su beneficio tanto para el tratamiento de la malaria como de la fiebre (Rodríguez, 1983; López-Palacios, 1991; Albornoz, 1997; Gil Otaiza, 1997; Pérez, 2002; Caraballo et al., 2004). A pesar de ello, no se hallaron reportes de estudios que avalen la actividad antimalárica o antipirética de dichas especies, aunque otras acciones biológicas han sido investigadas.

En ensayos farmacológicos realizados con extractos o sustancias aisladas de *V. littoralis*, fue demostrada la potenciación de la actividad de factores neurotróficos (Li y Ohizumi, 2004). Así mismo, se identificaron sustancias que presentaron moderada actividad antibacteriana, acción peristáltica intestinal moderada y propiedades antioxidantes (Castro-Gamboa y Castro, 2004). En el presente trabajo, se observó que el extracto acuoso de *V. littoralis* en la dosis de 500 mg/kg/día, administrado oralmente durante 4 días, inhibió en un 43% el crecimiento de *P. berghei*. Aunque la actividad fue parcial, la diferencia entre la parasitemia media de los animales tratados con el extracto y la del grupo control no tratado, fue altamente significativa. Probablemente, sean requeridas dosis mayores o un tratamiento más prolongado, para hacer más efectiva la eliminación de los parásitos.

Con el extracto acuoso de *H. indicum* ensayado en la única dosis de 500 mg/kg/día, la parasitemia de *P. berghei* fue reducida en 37% (P = 0,05), en relación

a la de los animales no tratados. A pesar que resultó el menos activo, los ratones tratados con dicho extracto sobreviven en media, tres días, a los del grupo control no tratado. Esta planta medicinal también ha sido investigada con otros fines terapéuticos, por ejemplo, su evaluación en pacientes con cáncer avanzado reveló potenciales propiedades antitumorales (Ohnuma et al., 1982). De forma similar, el estudio *in vitro* con extractos y con el alcaloide N-oxido aislados de la planta, mostraron significativa actividad antitumoral (Kugelman et al., 1976; Ohnuma et al., 1982; Moongkarndi et al., 2004) Adicionalmente, se observaron efectos cicatrizantes en heridas superficiales de piel, en animales experimentales (Reddy et al., 2002).

Una serie de compuestos incluyendo antroquinonas, berberina, flavonoides, limonoides, naftoquinonas, sesquiterpenos, cuasinoïdes, indol y alcaloides quinolinas, han sido relacionados con la actividad antimalárica (Phillipson y Wright, 1991) y algunas de las mencionadas sustancias están presentes en *L. camara*. Estudios fitoquímicos de diferentes partes de dicha especie, han demostrado la presencia de varios terpenoides, esteroides y alcaloides (Ahmed et al., 1972; Herbert et al., 1991; Siddiqui et al., 1995; O'Neill et al., 1998; Begum et al., 2003). El alcaloide lantamina, obtenido de la corteza de las ramas y de las raíces de la mencionada planta, muestra una intensa actividad antipirética y antiespasmódica, propiedad comparable con la quinina (Chadha, 1962 en: Siddiqui et al., 1995). En este estudio la especie vegetal *L. camara* fue seleccionada en función de su uso para el tratamiento de la fiebre (López-Palacios, 1991; Albornoz, 1997; Guánchez, 1999), síntoma más visible en los enfermos de malaria y los resultados mostraron que el extracto de dicha especie vegetal, fue el más activo contra las formas sanguíneas de *P. berghei*. El extracto administrado oralmente en la dosis de 500mg/kg/día, produjo una significativa quimiosupresión del crecimiento de los parásitos (49 %).

Una serie de propiedades farmacológicas, incluyendo la antimicrobiana, nematicida, antimutagénica y su acción repelente contra insectos vectores de la malaria, han sido identificadas en *L. camara* (Inada et al., 1995; Seyoum et al., 2002; Basu et al., 2005; Omar et al., 2005). En contraste con estos hallazgos, la planta y algunos de sus compuestos mostraron efectos tóxicos para diferentes especies de animales (Sharma et al., 1988, 1991; Jonson y Jensen, 1998).

Considerando que, las plantas estudiadas presentaron actividad antimalárica parcial contra las formas eritrocíticas de *P. berghei* y presumiéndose la existencia de algún efecto que las lleva a ser indicadas

por la medicina tradicional en el tratamiento de la malaria, se torna interesante evaluar su actividad frente a *P. falciparum in vitro*.

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes (CDCHT-ULA), por el financiamiento de este trabajo a través del proyecto NURR-C-220-97.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed Z.F.; Shoaib A.M.; Wassel G.M.; El-Sayyad S.M. 1972. **Phytochemical study of *Lantana camara*. Terpenes and lactones II.** *Planta Med.* Vol. 22 (1): 34-37.
- Albornoz A. 1997. **Medicina Tradicional Herbaria.** Edi. Instituto Farmacoterápico Latino, S.A. Caracas-Venezuela: p.1-564.
- Basu S.; Ghosh A.; Hazra B. 2005. **Evaluation of the antibacterial activity of *Ventilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. and *Lantana camara* Linn.: isolation of emodin and physcion as active antibacterial agents.** *Phytother Res.* Vol. 19 (10): 888-894.
- Begum S.; Wahab A.; Siddiqui B.S. 2003. **Pentacyclic triterpenoids from the aerial parts of *Lantana camara*.** *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 51 (2): 134-137.
- Bermúdez, A.; Velásquez, D. 2002. **Etnobotánica médica de una comunidad campesina del estado Trujillo, Venezuela: un estudio preliminar usando técnicas cuantitativas.** *Revista de la Facultad de Farmacia* Vol. 44: 2-6.
- Caraballo A.; Caraballo B.; Rodríguez-Acosta A. 2004. **Preliminary assessment of medicinal plants used as antimalarials in the southeaster Venezuelan Amazon.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Vol. 37 (2): 186-188.
- Caraballo A.; Rodríguez-Acosta A. 1999. **Chemotherapy of Malaria and resistance to antimalarial drugs in Guayana area, Venezuela.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 61 (1):120-124.
- Carvalho L.H.; Brandão M.G.L.; Santos-Filho D; López J.L.C.; Krettli, A.U. 1991. **Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied *in vivo* in *Plasmodium berghei*-infected Mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture.** *Brazilian J. Med. Biol. Res.* Vol. 24: 1113-1123.
- Castro-Gamboia I.; Castro O. 2004. **Iridoids from the aerial parts of *Verbena littoralis* (Verbenaceae).** *Phytochemistry* Vol. 65: 2369-2372.
- Conn J.E.; Wilkerson R.C.; Segura M. N.O.; De Souza R.T.L.; Schlichting C.D.; Wirtz R.A.; Póvoa M.M. 2002. **Emergence of a new neotropical malaria vector facilitated by human migration and changes in land use.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 66 (1):18-22.

- Dako J. 1991. 1500 **Recetas botánicas a base de plantas medicinales**. Edit. Panapo. Caracas-Venezuela: 1-232.
- Delascio Chitty, F. 1985. **Algunas Plantas Usadas en la Medicina Empírica Venezolana**. Dirección de Investigaciones Biológicas División de Vegetación Jardín Botánico. INPARQUES. pp. 1-186.
- Gil Otaiza, R. 1997. **Plantas Usuales en la Medicina Popular Venezolana**. Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico. Universidad de Los Andes. Mérida. p. 1-209.
- Godoy G.A.; Volcan G.S.; Marengo R.O.; Guevara R.; Texeira A. 1975. **Demostración de resistencia al difosfato cloroquina por cepas de *Plasmodium falciparum* infectando naturalmente al hombre en un área del Estado Bolívar, Venezuela**. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. Vol. 17: 34-48.
- Greenwood B.; Mutabingwa T. 2002. **Malaria in 2002**. Nature. Vol. 415 (6872): 670-672.
- Guánchez F.J. 1999. **Plantas Amazónicas de Uso Medicinal y Mágico**. Fundación Polar. p. 1-229.
- Herbert, J.M.; Maffrand, J.P.; Taoubi, K.; Augereau, J.M.; Fouraste, I.; Gleye, J. 1991. **Verbascoside isolated from *Lantana camara*, an inhibitor of protein kinase C**. J. Nat. Prod. Vol.54: 1595-1600.
- Inada A.; Nakanishi, T.; Tokuda H.; Nishino H.; Iwashima, A.; Sharma O.P. 1995. **Inhibitory effects of lantadenes and related triterpenoids on epstein-barr virus activation**. Planta Med. Vol. 61: 558-559.
- Jonson J.H.; Jensen J.M. 1998. **Hepatotoxicity and secondary photosensitization in a red kangaroo (*Megaleia rufus*) due to ingestion of *Lantana camara***. J. Zoo. Wildl. Med. Vol. 29 (2): 203-207.
- Kirby G.C. 1996. **Medical plants and the control of parasites. Medical plants and the control of protozoal disease, with particular reference to malaria**. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. Vol. 90: 605-609.
- Klayman D.L. 1985. **Qinghaosu (Artemisinin): An antimalarial drug from China**. Science. Vol. 228: 1049-1055.
- Kugelman M.; Liu W.C.; Axelrod M.; McBride T.J.; Rao K.V. 1976. **Indice N-oxide: the antitumor principle of *Heliotropium indicum***. Lloydia Vol. 39 (2-3): 125-128.
- Li Y.; Ohizumi Y. 2004. **Search for constituents with neurotrophic factor-potentiating activity from the medicinal plants of Paraguay and Thailand**. Yakugaku Zasshi Vol. 124 (7): 417-424 Reviews.
- López-Palacios S. 1991. **Usos médicos de plantas comunes**. 4ta Edición. Talleres Gráficos Universitarios. Mérida-Venezuela. pp. 1-241.
- Molina de Fernández D.; Saume F.; Bisset J.; Hidalgo O.; Anaya W.; González J.; Salas O.; Bazararte H. 1997. **Establecimiento de la línea de susceptibilidad de la fase adulta de *Anopheles* spp a insecticidas químicos**. Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. Vol. 37 (1-2): 55-69.
- Moongkarndi P.; Kosem N.; Luanratana O.; Jongsomboonkusol S.; Pongpan N. 2004. **Antiproliferative activity of Thai medicinal plant extracts on human breast adenocarcinoma cell line**. Fitoterapia Vol. 75: 375-377.
- O'Neill M.J.; Lewis J.A.; Noble, H.M.; Holland, S.; Mansat, C.; Farthing, J.E.; Foster G.; Noble, D.; Lane S.J.; Sidebottom, P.J.; Lynn S.M.; Ayes M.V.; Dix C.J. 1998. **Isolation of translactone-containing triterpenes with thrombin inhibitory activities from the leaves of *Lantana camara***. J. Nat. Prod. Vol. 61: 1328-1331.
- Oamar F.; Begum S.; Raza S.M.; Wahab A.; Siddiqui B.S. 2005. **Nematicidal natural products from the aerial parts of *Lantana camara***. Nat. Prod. Res. Vol. 19 (6): 609-613.
- Ohnuma T.; Sridhar K.S.; Ratner L.H.; Holland J.F. 1982. **Phase I study of indicine N-oxide in patients with advanced cancer**. Cancer Treat. Rep. Vol. 66 (7): 1509-1515.
- Pan American Health Organization-World Health Organization. 2003. **Status report on malaria programs in the americas**. 44th Directing Council, 55th Session of the Regional Committee, Washington, D.C., USA, 22-23 sptember. p. 1-48.
- Pérez D. 2002. **Etnobotánica medicinal y biocidas para malaria en la región ucajali**. Folia Amazónica. Vol. 13 (1-2): 87-108.
- Peters W. 1965. **Drug resistance in *Plasmodium berghei* vincke and lips, 1948. I. Chloroquine resistance**. Experimental Parasitology. Vol. 17: 8-89.
- Peters W.; Howells R.E.; Portus J.; Robinson B.L.; Thomas S; Warhurst D.C. 1977. **The chemotherapy of rodent malaria, XXVII. Studies on mefloquine (WR 142,490)**. Ann. Trop. Med. Parasitol. Vol. 71 (4): 407-418.
- Phillipson J.D.; O'Neill M.J. 1987. **Antimalarial and amoebicidal compounds from plants**. Fitoterapia. Vol. LVIII (5): 336-337.
- Phillipson J.D.; Wright C.W. 1991. **Medicinal plants in tropical medicine. 1. Medicinal plants agains protozoal diseases**. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. Vol. 85: 18-21.
- Posner G.H.; 2003. **Orally active, antimalarial, anticancer, artemisinin-derived trioxane climers with high stability and efficacy**. J. Med. Chem. Vol. 46: 1060-1065.
- Reddy J.S.; Rao P.R.; Reddy M.S. 2002. **Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats**. J. Ethnopharmacol. Vol. 79 (2): 249-251.
- Ridley R.G. 2002. **Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs**. Nature Vol. 415: 686-693.
- Rodríguez M.P. 1983. **Plantas de la Medicina Popular Venezolana de Venta en Herbolarios**.

Publicaciones de la Sociedad Venezolana de Ciencias Naturales. Caracas. P. 1-267.

Rodríguez-Morales A.J.; Delgado L.; Martínez N.; Franco-Paredes C. 2006. **Impact of imported malaria on the burden of disease in northeastern Venezuela.** J. Travel Medicine Vol. 13 (1): 15-20.

Seyoum A.; Kabiru E.W.; Lwande W.; Killeen G.F.; Hassanali A.; Knols B.G. 2002. **Repellency of live potted plants against *Anopheles gambiae* from human baits in semi-field experimental huts.** Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 67 (2):191-195.

Sharma, O.P.; Dawra R.K.; Makkar H.P.S. 1988. **Effect of polymorphic crystal forms of lantana toxin on icterogenic action in ginea pigs.** Toxicol. Lett. Vol. 42: 29-49.

Sharma, O.P.; Dawra, R.K.; Patabhi, V. 1991. **Molecular structure, polymorphism, and toxicity of lantadene A, the pentacyclic triterpenoid from the hepatotoxic plant *Lantana camara*.** J. Biochem. Toxicol. Vol. 6 (1): 57-63.

Siddiqui, B.S., Raza S.M., Begum, S., Siddiqui S.; Firdous, S. 1995. **Pentacyclic triterpenoids from**

***Lantana Camara*.** Phytochemistry. Vol. 38: 681-685.

Wernsdorfer W.H. 1991. **The development y spread of drugresistant malaria.** Parasitol.Today. Vol. 7 (11): 297-303.

Willcox M.L.; Bodeker G. 2000. **Plant-based malaria control: research initiative on traditional antimalarial methods.** Parasitol. Today; Vol.16 (6):220-221.

Willcox M.L.; Bodeker G. 2004. **Traditional herbal medicines for malaria.** Brit. Med. J. Vol. 329: 1156-1159.

World Healt Organization. 1996a. **World Malaria Situation in 1993. Weekly Epidemiology Record.** Vol. 71 (3): 17-24.

World Healt Organization. 1996b. **World Malaria Situation in 1993. Weekly Epidemiology Record.** Vol. 71 (4): 25-32.

World Healt Organization. 1996c. **World Malaria Situation in 1993. Weekly Epidemiology Record.** Vol. 71 (5): 33-40.

World Healt Organization. 1996d. **World Malaria Situation in 1993. Weekly Epidemiology Record.** Vol. 71 (6): 41-48.

World Healt Organization. 2000. **Severa *falciparum* malaria.** Trans.R.Soc.Trop.Med. Hyg. Vol. 94: 36-37.