



Descripción de la eficacia del extracto de anamú (*petiveria alliacea*) para el tratamiento antifúngico (dermatofitosis canina)

MARLY MEJIA GAEZ

MADELEIN GISELL BEDOYA LOPEZ

**TRABAJO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE MEDICINA VETERINARIA**

**UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO
FACULTAD MEDICINA VETERINARIA
TRABAJO DE GRADO
POPAYÁN**

2022

**DESCRIPCIÓN DE LA EFICACIA DEL EXTRACTO DE ANAMÚ (*Petiveria alliacea*)
PARA EL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO (DERMATOFITOSIS CANINA)**

MARLY MEJIA GAEZ

MADELEIN GISELL BEDOYA LOPEZ

TRABAJO PARA OPTAR AL TÍTULO

DE MEDICINA VETERINARIA

Directora:

CARMEN ALICIA DAZA BOLAÑOS

MÉDICA VETERINARIA MSc, PhD

MEDICAMENTO A BASE DE PLANTA MEDICINAL

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD MEDICINA VETERINARIA

TRABAJO DE GRADO

POPAYÁN

2022

PÁGINA DE ACEPTACIÓN



**Director
Carmen Alicia Daza Bolaños**

DIANA ACOSTA

**Jurado
Diana Carolina Acosta Jurado**

Índice

<i>Resumen</i>	4
PALABRAS CLAVE	4
<i>Abstract</i>	5
KEYWORDS	5
<i>Introducción</i>	6
<i>Justificación</i>	12
<i>Objetivos</i>	17
Objetivo general	17
Objetivos específicos	17
<i>Metodología</i>	18
Tipo de investigación	18
Línea de investigación	18
<i>Capítulo 1. Marco referencial</i>	19
Enfermedades Cutáneas	19
Petiveria alliacea L.	28
Componentes De La Planta	32
Actividad Citotóxica	33
Actividad Inmunoestimulante	35

	2
Actividad Antiinflamatoria Y Analgésica	37
Actividad Cigotóxica	38
Actividad Acaricida	38
Actividad Antimicrobiana Y Antifúngica	39
Otras Actividades	42
Toxicidad	44
<i>Clotrimazol</i>	<i>49</i>
<i>Miconazol</i>	<i>50</i>
<i>Clotrimazol.</i>	<i>50</i>
<i>Yoduro de potasio</i>	<i>51</i>
<i>Enilconazol</i>	<i>52</i>
<i>Capítulo 2. Resultados y discusión</i>	<i>55</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>58</i>

Lista De Tablas.

Tabla 1. Clasificación taxonómica de <i>Petiveria alliacea</i> L.	29
Tabla 2. Clasificación de los antifúngicos por su estructura.	48
Tabla 3. Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo.	49

Lista De Ilustraciones

Ilustración 1. planta de anamú (*Petiveria alliacea* L.)

¡Error! Marcador no definido.

Resumen

Esta revisión habla de la descripción de diferentes estudios realizados de los compuestos con efecto medicinal de la planta Anamú (*Petiveria alliacea L.*) que demuestran tener actividad fungicida y la explicación del mecanismo de acción de fármacos antifúngicos de elección para el tratamiento de las dermatofitosis caninas, esta suele ser una enfermedad crónica y de difícil tratamiento, por lo que representa para el clínico la enfermedad fúngica superficial de terapéutica más difícil y problemática.

PALABRAS CLAVE

Dermatofitos, Dermatofitosis, Extracto de plantas, propiedades fungicidas.

Abstract

This review discusses the description of different studies of compounds with medicinal effect of the plant Anamú (*Petiveria alliacea* L.) that demonstrate fungicidal activity and the explanation of the mechanism of action of antifungal drugs of selection for canine dermatophytosis treatment, this is usually a chronic and difficult disease to treat, so it represents for the clinician the most difficult and problematic therapeutic superficial fungal disease

KEYWORDS

Dermatophytes, Dermatophytosis, plant extract, fungicidal properties.

Introducción

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y desempeña multitud de funciones imprescindibles para el bienestar del individuo, con un tiempo de recambio epidérmico de aproximadamente 22 días en perros y también bastante "dinámico" (Ettinger, 2017).

Dada su interacción constante con el medio ambiente, quizá su función más obvia sea su capacidad para proteger tejidos internos, defendiéndose de los agentes patógenos y de la pérdida excesiva de agua. Pero su labor es mucho más compleja, actúa como aislante, regulando la temperatura, siendo el medio por el cual el animal percibe sensaciones y permite el movimiento gracias a su elasticidad. Por lo tanto, si la piel no está en condiciones óptimas puede existir un riesgo para la salud del organismo (Josué, 2017).

La dermatología veterinaria es un campo en constante crecimiento y en el cual persiste un amplio interés debido a que las enfermedades dermatológicas constituyen una de las patologías más importantes de la consulta en cualquier clínica u hospital. El diagnóstico de las afecciones cutáneas resulta complicado, de ahí la importancia de mantener y respetar un protocolo diagnóstico. Dentro de las dermatopatías, las etiologías son parasitarias, bacterianas, micóticas, inmunomediadas, endocrinas, neoplásicas, trastornos de hipersensibilidad, alopecias misceláneas, enfermedades diversas de la piel, enfermedad nutricional de la piel, enfermedades virales, rickettsiales y protozoarias; defectos congénitos y hereditarios, anormalidades pigmentarias, enfermedades psicógenas de la piel, defectos de queratinización, enfermedades ambientales de la piel y enfermedades de los párpados, garras, sacos anales y oídos (Alberto, 2008); (Lowell, 2008); (Miller. et al, 2012); (Paterson, 2008).

La piel animal está expuesta al ataque de muchos tipos de parásitos animales. Cada especie tiene un efecto particular en la piel; el efecto puede ser leve, como en el caso de una

mosca aislada o picadura de mosquito, o grave, como en el caso de la demodicosis generalizada o la sarna canina. Algunos parásitos (ácaros de *Cheyletiella* y piojos masticadores) viven en la piel, subsistiendo en los escombros y exudados que se producen en su superficie. Otros parásitos (pulgas, piojos y garrapatas) viven en la piel, pero penetran periódicamente en su superficie para nutrirse de los fluidos sanguíneos y tisulares. Aún otros parásitos (ácaros demodécticos y sarcópticos) viven dentro de la piel durante al menos parte de su ciclo de vida, produciendo efectos cutáneos más severos. La reacción de la piel a estos insultos varía de trivial a letal, pero generalmente incluye inflamación, edema y un intento de localizar el cuerpo extraño, la toxina o los productos excretorios del parásito. Estas secreciones son a menudo alergénicas y causan picazón y ardor (Muller&Kirk's, 2012).

Una micosis es una enfermedad causada por un hongo, estos deben superar varios obstáculos para colonizar la piel. Factores como la luz ultravioleta, la humedad y la temperatura afectan la supervivencia de las esporas en el medio ambiente. Una vez en contacto con la piel, las esporas deben germinar y penetrar en los tallos del cabello o el estrato córneo antes de su eliminación por descamación. También deben competir con la flora normal de la piel y resistir los ácidos grasos fungistáticos y las esfingosinas producidas por los queratinocitos. Después de la penetración en la epidermis o en los tejidos más profundos, los organismos deben resistir el sistema inmunitario del huésped. Las principales reacciones tisulares observadas con reacciones fúngicas incluyen inflamación supurativa aguda y formación de microabscesos, inflamación crónica que puede ser piogranulomatosa o granulomatosa, y necrosis, que ocurre cuando los hongos invaden los vasos sanguíneos y provocan infarto y muerte tisular (Muller&Kirk's, 2012).

Las micosis se pueden clasificar según su profundidad de infección en superficial como lo son las dermatofitosis, candidiasis y malasseziosis; subcutánea (intermedia) como pseudomicetoma, micetoma eumicótico, feohifomicosis, pitiosis, cigomicosis, esporotricosis y

lagenidiosis; y sistémica (profunda) como blastomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, prototecosis (Paterson, 2008).

Las dermatofitosis vulgarmente conocidas como tiñas, son micosis superficiales producidas por *Eumycetos* con fuerte actividad queratinofílica, que afectan la piel y faneras del hombre y animales. Comprenden tres géneros anamorfos: *Trichophyton* spp, *Microsporum* spp y *Epidermophyton* spp (Benitez, 2018).

Aunque suelen estar restringidas al estrato córneo de la piel y sus apéndices, también pueden afectar la dermis y el tejido subcutáneo causando granulomas o pseudomicetomas (Smith, 2001); (Voisard, 1999).

En los caninos es una de las micosis superficiales más reportadas por diferentes autores; siendo su agente etiológico más frecuente *Microsporum canis*, que también se comporta como un importante agente etiológico en las tiñas de los felinos (Reinoso, 2017).

Los animales jóvenes tienden a desarrollar lesiones más extensas que toman más tiempo en resolverse que las de animales adultos, a menos que estos últimos estén inmunodeprimidos. Esto se debe a que se necesita la capacidad de desarrollar una respuesta inflamatoria eficaz para eliminar la infección (Birchard & Sherding, 1996).

Los animales viejos, enfermos, inmunocompetentes, o gravemente estresados también están predispuestos a padecer dermatofitosis, y presentan síntomas clínicos más graves (Harvey & Mckeever, 2001).

La dermatofitosis, se trata de un grupo de enfermedades de creciente importancia, fundamentalmente por la dificultad en la prevención de estas enfermedades, con ausencia casi total de vacunas; también porque el número de fármacos antifúngicos disponibles en la actualidad es muy inferior al de antibacterianos, con mucha mayor dificultad para su obtención, con mayores efectos secundarios, y con la posibilidad de aparición de resistencias de la misma forma

que ha sucedido con los antibióticos en el tratamiento frente a las bacterias, causa problemática en la clínica veterinaria (Filemón., 2016).

Las recomendaciones actuales sobre los tratamientos se basan en la evidencia obtenida mediante estudios in vivo e in vitro. (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites, 2015) El tratamiento tópico es extremadamente importante en el enfoque de numerosos procesos dermatológicos. Se dispone de varias formulaciones que pueden ser prescritas como: champús, lociones, sprays, pomadas, cremas y geles. La elección varía en función del caso y debe tomarse en consideración la naturaleza y extensión de las lesiones (Carlottl, 2006). El uso de medicamentos tópicos convencionales para el tratamiento de la dermatofitosis canina ha demostrado alcanzar la efectividad esperada; mediante la aplicación de compuestos dirigidos a contrarrestar la sintomatología y eliminar el agente, por medio de baños con dos champús, el primero a base de clorhexidina que actúa como antiséptico y exfoliante de la piel, el segundo a base de ácido salicílico y miconazol con efecto antiseborreico y antimicótico, con aplicación en un intervalo de tres días por un mes, luego de manera semanal por un mes, se ha logrado observar resultados positivos 4 días después de iniciado el tratamiento; continuando con el tratamiento por 64 días más, logrando la estabilización total del paciente, desaparición del trastorno queratoseborreico, la piel del paciente totalmente recubierta de pelaje, incremento de peso, condición corporal dentro del rango, demostrando así la efectividad del tratamiento recomendado (Josué, 2017).

La efectividad total del tratamiento tópico, es debida también al uso de medicamentos sistémicos que ayudan a la recuperación del paciente.

Respecto al uso de tratamientos tópicos alternativos, en un estudio realizado por Chávez (2010), se determinó la actividad antimicótica de los extractos obtenidos de 6 plantas contra los hongos dermatofitos *Microsporum canis*, *M. gypseum* y *Tricophyton mentagrophytes* aislados de

piel canina; demostrando que los extractos etanólicos de *Lippia graveolens*, *Piper jacquemontianum* y *Solanum americanum* presentaron actividad contra todos los hongos dermatofitos en estudio. El extracto etanólico de *Psidium guajava* presentó actividad únicamente contra *Microsporum canis*. Los extractos etanólicos de *Acalypha guatemalensis* y *Smilax domingensis* no presentaron actividad contra ninguno de los hongos dermatofitos a los que se enfrentaron (José, 2010).

En el marco de la observación anterior, la dificultosa disponibilidad económica para adquirir fármacos ha propiciado la búsqueda de nuevos compuestos como alternativa terapéutica contra las micosis. Por lo tanto, la medicina moderna ha encontrado que las plantas medicinales están dotadas de propiedades curativas; cada una de las numerosas sustancias que encierran las plantas, tienen propiedades específicas con lo que se explicaría por qué con una sola planta se pueden combatir diversas enfermedades, su valor consiste en parte en su riqueza de minerales y los efectos estimulantes sobre las funciones del organismo (Vander, 1974).

Justificación

Las enfermedades del sistema tegumentario son de gran importancia en la asistencia a la clínica médica veterinaria. La mayoría de los signos son los mismos y la etiología del problema no se puede definir sólo en los exámenes clínicos, que requieren asistencia de laboratorio (WM, et al., 2016).

Los agentes etiológicos involucran, en orden decreciente de aparición, según la etiología, bacterias, parásitos, hongos, inmunosupresión, trastornos de queratinización, diversas enfermedades cutáneas y enfermedades cutáneas psicógenas (Matos, et al., 2012).

Existen diferentes factores que predisponen para que un perro desarrolle una dermatopatía infecciosa tales como: la humedad, la temperatura, la nutrición, edad, patologías dermatológicas concomitantes, inmunodepresión, poca higiene y hacinamiento (Carvajal, 2017).

Los hongos patógenos, salvo algunas excepciones, son de lento crecimiento, es por esto que existe el riesgo de que sus colonias sean contaminadas por bacterias u otros hongos saprófitos, los cuales son de un crecimiento rápido. La mayoría de los hongos patógenos son oportunistas y hacen su vida saprófita en el suelo, se consideran “oportunistas o de vida libre” ya que crecen en cualquier medio natural que les proporcione nutrientes. La dermatofitosis es una infección de los tejidos queratinizados (piel, pelo, garras) por uno de los tres géneros de hongos: *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. Estos hongos están distribuidos mundialmente y todos los animales domésticos son susceptibles (Navarro, 2013).

Las dermatofitosis constituyen una de las enfermedades cutáneas más frecuentemente diagnosticadas sin identificación del agente causal, lo que lleva, en muchas ocasiones, a errores diagnósticos y a fracasos en el tratamiento posterior, si bien es cierto que en cuadros leves este error puede pasar desapercibido al producirse una cierta mejoría del cuadro debido al efecto antiinflamatorio que sobre la piel ejercen algunos antifúngicos. No hay que olvidar, además, que

las dermatofitosis pueden presentarse como lesiones cutáneas muy diferentes a la tradicional forma anular, lo que hace imposible un diagnóstico sin identificar el agente causal (García, 1991).

Las infecciones se pueden contagiar entre especies por contacto tanto directo como indirecto si las condiciones predisponentes son favorables. Estas condiciones incluyen factores tanto del huésped como del entorno. El primer paso en el proceso de la infección es la adherencia de las artrosporas al estrato córneo. El segundo paso es la germinación de la espora y la producción de hifas, que secretan queratinasa e invaden el estrato córneo y los tallos del pelo en anagén (Patel, 2010).

El examen de Woods Lamp es una prueba de detección útil, aproximadamente el 50% de las infecciones producidas por *M. canis* producen una fluorescencia verde-amarillenta al ser expuestas a una fuente de luz ultravioleta. Se pueden producir falsos positivos debido a costras, queratina o diversos medicamentos. En las infecciones verdaderas los pelos individualmente deben presentar fluorescencia. El examen directo de los pelos, escamas o raspado de uñas permite la observación de artrosporas o hifas sobre el material parasitado. Para favorecer la identificación de éstas, se pueden utilizar sustancias que disgregan la queratina y aclaran la preparación (Joyce, 2010; García, 1991).

El aislamiento del dermatofito por cultivo de hongos, confirma el diagnóstico y permite identificar las especies involucradas. Esto puede ayudar a determinar la fuente de la infección. Otro método es la técnica de Mackenzie Brush para el muestreo, este método permite la detección eficaz en la piel y el pelaje la presencia de dermatofitos y sus artrosporas, especialmente cuando no hay lesiones características. Es un método particularmente efectivo en la búsqueda de portadores. También es adecuado para examinar la piel y el pelaje en busca de infección residual mientras se controla el progreso del tratamiento. Por último, está la biopsia que no siempre es diagnóstica. Los hallazgos histopatológicos variables incluyen perifoliculitis,

foliculitis, furunculosis, dermatitis perivascular superficial, ortoqueratosis folicular o paraqueratosis. Se pueden ver hifas fúngicas en manchas normales o pueden ser necesarias manchas especiales de hongos (Pierre, 2011).

La tiña es zoonótica y altamente contagiosa, con gran capacidad de adaptación a diversas condiciones ambientales, presentándose con mayor incidencia en cachorros ya que su sistema inmune es incompleto y en aquellos animales que se encuentran con su sistema inmune debilitado.

Los perros de raza Jack Russell terrier y Yorkshire terrier parecen estar predispuestos a la dermatopatía. En la exploración física los signos clínicos, aunque son variables, se asocian principalmente a la pérdida de pelo; dependiendo del tipo de hongo y del estado post-inmune, las lesiones pueden localizarse o generalizarse (Paterson, 2008; Patel, 2010).

Una combinación de terapia tópica y sistémica es la mejor en la mayoría de los casos, puesto que un tratamiento tópico por sí solo no es eficaz. Las lesiones localizadas se tratan con cremas y lociones de miconazol o clotrimazol aplicadas diariamente; en las infecciones más extensas se pueden tratar con lavados de enilconazol a intervalos de tres días. En el tratamiento sistémico se hace uso de griseofulvina a dosis de 30 a 50 mg/kg al día, se puede duplicar si la dosis más baja no es efectiva; debe administrarse con una comida rica en grasa para ayudar a la absorción. Es un medicamento teratogénico y, por lo tanto, no debe ser manipulado por mujeres en edad fértil y no debe usarse en animales gestantes. A veces se producen efectos secundarios que incluyen cambios gastrointestinales y hematológicos. El tratamiento normalmente será necesario durante semanas o meses y debe continuar durante al menos dos semanas después de la recuperación clínica. Otros fármacos usados son los azoles, como el ketoconazol que se emplea a dosis de 10 mg/kg al día y el itraconazol se usa a 5 a 10 mg/kg al día. Los efectos secundarios

con ketoconazol incluyen hepatotoxicidad, supresión hormonal suprarrenal y gonadal, anorexia y vómitos; Está contraindicado en la preñez. El itraconazol se tolera mejor (Pierre, 2011).

En cuanto al uso de medicamentos alternativos para el tratamiento en caninos diagnosticados con dermatofitos, no se reportan estudios realizados. No obstante, sí hay reportes de investigaciones científicas realizados en diferentes tipos de hongos con resultados satisfactorios, determinando por medio de los estudios las propiedades fitoquímicas de diferentes plantas medicinales con acción antimicrobiana.

La planta *Petiveria alliacea* L. (*Fitolacaceae*), conocida en Colombia como Anamú, es una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional, reconocida y justificada con investigaciones científicas por sus efectos citotóxicos, inmunoestimulantes, antiinflamatorios, antimicrobianos, analgésica, hipoglicemiante, entre otras. Posee una composición peculiar determinada por la abundancia de compuestos sulfurados, alcaloides, lactonas, triptenos, aceites esenciales, aminoácidos, saponinas, taninos, flavonoides los que le confiere propiedades medicinales para tratamientos de diversas etiologías (Sariego, 2015; García, 2007; Martínez, 2003).

Un total de 18 compuestos organosulfurados provenientes de raíces de *Petiveria alliacea* L. han sido probados por sus actividades antibacterianas y antifúngicas. Estos representan compuestos que se encuentran en homogeneizados frescos, así como los presentes en diversos macerados, extractos y otras preparaciones hechas de *Petiveria alliacea* L. De los compuestos analizados, se observó que los tiosulfinatos, trisulfuros y ácido bencilsulfínico eran los más activos, con los tiosulfinatos que contienen bencilo que exhiben el espectro más amplio de actividad antimicrobiana (KIM. et al., 2006).

El trisulfuro de dibencilo (DTS) a menudo se ha aislado de varias preparaciones obtenidas de *P. alliacea*, principalmente de las raíces. El DTS posee una gran cantidad de actividades biológicas reportadas, como anticancerígenos y antimicrobianos.

Los resultados de los estudios que se han realizado contribuyen al trabajo de normalización imprescindible para el uso de esta planta en la terapéutica (García, 1991). Si se determina la efectividad del extracto, se consideraría un aporte relevante para la medicina no solo alternativa sino también convencional.

Objetivos

Objetivo general

Describir la eficacia de la planta Anamú (*Petiveria alliacea*) como tratamiento antifúngico

Objetivos específicos

- Mencionar la efectividad del extracto de anamú frente a diferentes enfermedades
- Plantear el uso de un extracto de anamú como tratamiento contra dermatofitosis canina

Metodología

Tipo de investigación

Estudio descriptivo, donde el investigador se limita a describir uno o varios objetos a estudiar (Veiga de Cabo, et al., 2008).

Criterios de inclusión, se tomaron artículos que pertenecen a revistas indexadas de alto impacto (scopus o publindex), con antigüedad no superior a 10 años; se tomaron artículos con más de 10 años puesto que fueron los únicos que reportaron evidencias de estudio sobre la planta que no fueron replicados nuevamente.

Marco conceptual, se tomaron libros de medicina interna de escritores reconocidos.

Línea de investigación

Bienestar y salud animal, porque busca generar soluciones efectivas a nivel técnico, humanitario y médico para el confort y bienestar de los animales, dar resolución a problemáticas relacionadas a zoonosis y trabajar en el desarrollo e innovación de técnicas para el mejoramiento de la medicina animal (Uniagraria, 2018).

Marco referencial

Enfermedades Cutáneas

La dermatología veterinaria es un campo en constante crecimiento y en el cual persiste un amplio interés debido a que las enfermedades dermatológicas constituyen una de las patologías más importantes de la consulta en cualquier clínica u hospital (Trejos, 2008).

Las enfermedades cutáneas son afecciones de la piel ocasionadas por agentes externos de etiología bacteriana, parasitaria, micótica o endocrina; las cuales se clasifican en: dermatopatías infectocontagiosas (dermatofitosis), dermatopatías infecciosas no contagiosas (piodermas caninas, dermatitis por malassezia, entre otros), dermatopatías parasitarias (sarnas, leishmaniosis, etc.), trastornos de la queratinización (seborrea canina, distrofias foliculares, etc.) (Rejas, 2003). También están las dermatosis ocasionadas por problemas endocrinos como hipotiroidismo, hiperadrenocorticismo, entre otros (Harvey & Mckeever, 2001).

Las micosis se pueden clasificar según su profundidad de infección en superficial, subcutánea (intermedia) y sistémica (profunda). Entre las infecciones fúngicas de las capas superficiales de piel, pelos y garras figuran dermatofitosis, candidiasis y malasseziasis. Las micosis subcutáneas (micosis intermedias), son infecciones fúngicas de piel viable, generalmente causadas por infección de piel traumatizada por saprófitos como *pseudomicetoma*, *Micetoma eucótico*, *phaeohyphomycosis*, pythiosis, zygomycosis, sporotricosis, lagenidiosis. Las micosis sistémicas son infecciones fúngicas de órganos internos causados por saprófitos del suelo. El contagio generalmente ocurre por inhalación; La inoculación cutánea directa es rara. Las lesiones cutáneas generalmente se desarrollan después de la diseminación hematogena a la piel, y son ocasionadas por blastomicosis, coccidiomicosis, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, prototecosis (Paterson, 2008).

La dermatofitosis es la infección producida por hongos dermatofitos que afecta a los tejidos queratinizados (piel, estrato córneo y uñas). Aunque se han aislado más de 20 especies diferentes de dermatofitos a partir de pelo y piel de mascotas, los géneros más patógenos en las especies canina y felina son: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*, los cuales se clasifican en función de su hábitat natural en: dermatofitos zoofílicos, se encuentran principalmente en animales, pero pueden transmitirse a humanos. Se identifican *Microsporum canis* y *Trichophyton equinum*, que se han adaptado a vivir en los animales, aunque las esporas pueden sobrevivir en el entorno durante largos periodos, y *Trichophyton mentagrophytes*, var. *mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Microsporum gallinae*, *M. persicolor*, etc.

Dermatofitos antropofílicos, se encuentran principalmente en humanos y, muy rara vez, se transmiten a animales; estas especies incluyen *Epidermophyton spp.* y *Microsporum audouinii*.

Por último, dermatofitos geofílicos: se encuentran principalmente en el suelo, donde se asocian con pelo, plumas y pezuñas en descomposición, así como otras fuentes de queratina. Tanto humanos como animales se infectan directamente; incluyen *Microsporum gypseum* y *Microsporum nanum*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum cookei* (Fraile, Zurutuza, Valdivielso); (Institute for International Cooperation in Animal Biologics. The Center for Food Security and Public Health, 2005) (Patel, 2010); Los Jack Russell Terrier están predispuestos a padecer dermatofitosis debidas a *T. mentagrophytes* y *T. erinacei*. (Harvey & Mckeever, 2001).

Las infecciones por dermatofitos se adquieren por contacto con artrosporas de dermatofitos derivadas de animales infectados, tierra o fómites. Después de la adherencia de las artrosporas a las células del estrato córneo, la germinación ocurre con la producción de hifas, que invaden el estrato córneo ayudado por la secreción de queratinasas. La penetración de los tallos capilares anágenos ocurre luego con una invasión que se extiende a través del tallo capilar (invasión de la endotrix) hasta la nueva queratina en la base del cabello, pero no dentro de la

matriz capilar mitóticamente activa. La invasión cesa cuando los pelos entran en la fase de crecimiento telógeno. Después de la invasión hifal del tallo piloso, se forman masas de artrosporas esféricas infecciosas en la superficie del cabello (producción de ectotrix). La invasión provoca una respuesta inflamatoria y, en circunstancias normales, esto conduce a la resolución de la enfermedad dentro de 1-3 meses. La infección crónica ocurre cuando el huésped no puede generar una respuesta inmunitaria curativa (Pierre, 2011).

M. canis es causa de la mayor parte de los casos clínicos de dermatofitosis en perros (Rodríguez, 2017). La lesión clásica consiste en una zona de inflamación que se expande lentamente, costras y alopecia con curación central, aunque ocasionalmente pueden observarse lesiones múltiples. Es frecuente observar caspa superficial y pápulas costrosas en la zona de alopecia. La dermatofitosis debida a *T. mentagrophytes* y *M. gypseum* es mucho más inflamatoria. Las lesiones faciales pueden ser sorprendentemente simétricas, con eritema, costras, alopecia y furunculosis. Pueden estar afectadas grandes áreas y no es infrecuente ver que está afectada toda la superficie de la piel de una extremidad. El área afectada tiene un borde bien delimitado, a menudo marcado por una zona de inflamación y costras, el prurito es variable (Harvey & Mckeever, 2001).

M. persicolor es más difícil de diagnosticar ya que infecta el estrato córneo en lugar del tallo del cabello. (Pierre, 2011) Lo que tiene fuera de lo común, es que las hifas fúngicas se quedan confinadas en el estrato córneo y no invaden el pelo. Las lesiones clínicas asociadas con *Ai. persicolor* se observa con frecuencia la cabeza, y se caracteriza por una caspa superficial con una alopecia mínima e inflamación (Harvey & Mckeever, 2001).

La gran variedad de lesiones que presentan los animales con dermatofitosis obliga a que sean incluidas en la mayoría de diagnósticos diferenciales de las enfermedades dermatológicas, teniendo en cuenta que los dermatofitos pueden imitar casi cualquier otra dermatosis. Todas las

lesiones de descamación localizadas deben examinarse para detectar dermatofitosis. Las pruebas de hongos siempre deben llevarse a cabo en perros jóvenes; perros de refugios; casos no sensibles; prurito localizado, especialmente cuando se acompaña de descamación (Joyce, 2010).

Los signos clínicos pueden no ser diagnósticos y, por lo tanto, antecedentes, lo que indica el contacto con animales o personas infectadas, y las pruebas de diagnóstico son de vital importancia. En la dermatofitosis típica, se encuentran áreas focales o multifocales de alopecia, incluidos los pelos rotos en la periferia, que se extienden centrifugamente y pueden sanar centralmente, el prurito puede ser variable, típicamente de bajo a ausente. Otras lesiones incluyen foliculitis, furunculosis y costras, que pueden estar bien delimitadas y pueden parecerse a enfermedades autoinmunes; escamas que pueden ser bastante extensas y pueden tener o no un margen eritematoso; lesiones nodulares, profundas, inflamatorias, supurantes, también conocidas como "kerion". En la fase de curación, las lesiones pueden ser lisas y brillantes, particularmente con infecciones por *Trichophyton*. La infección de las garras se denomina onicomycosis, puede ocurrir con o sin evidencia de inflamación del lecho de la garra (paroniquia) y onicodistrofia, también se puede dar una infección bacteriana secundaria, particularmente con *Staphylococcus*. Con *Trichophyton*, las lesiones pueden ser mucho más inflamatorias con áreas progresivas confluentes de costras marcadas y pérdida de cabello (Pierre, 2011).

El tratamiento tópico reduce la cantidad de esporas en la epidermis y porción distal del pelo, disminuyendo el riesgo de contagio, sin embargo, es poco probable que la terapia tópica sea eficaz por sí sola para eliminar la infección, para ello es necesario una combinación de terapia tópica y sistémica. El pelaje debe recortarse alrededor de las lesiones focales durante una distancia de aproximadamente 5 cm o, cuando las lesiones son generalizadas o extensas, debe recortarse todo el pelaje; el recorte altera la superficie de la piel y facilita la penetración de los dermatofitos. Por lo tanto, es aconsejable cortar unos días después de comenzar la terapia tópica y

sistémica, cuando los agentes antifúngicos se establecen en la piel, la desinfección del equipo usado es obligatorio al igual que la quema de los pelos, ayuda a reducir la contaminación del entorno. Debido a que la infección de los pelos se extiende por debajo de la superficie de la piel, es aconsejable recortar el pelaje nuevamente después de que se haya producido un crecimiento de aproximadamente 1-2 cm para eliminar los pelos que aparecen con artrosporas. Las lesiones localizadas se pueden tratar con cremas y lociones de Miconazol o clotrimazol aplicadas diariamente. Las infecciones más extensas se pueden tratar con baños de Enilconazol (Pierre, 2011).

Los champús antimicóticos se utilizan como tratamiento coadyuvante para dermatofitosis. Aunque reducen la infectividad en casos de dermatofitosis, no son eficaces en el tratamiento cuando se utilizan solos. En un estudio in vitro, un Champú con ketoconazol fue eficaz en inhibir el crecimiento en Medio Analítico de dermatofitos (*Dermatophyte Test Medium*) de *Microsporum canis* del pelo infectado, si bien se precisaron más aplicaciones que con otras soluciones antifúngicas (enilconazol, sulfuro de cal ("lime sulfur"), clorhexidina al 2% o povidona yodada. En un estudio se demostró que un Champú que contiene clorhexidina (al 2%) y miconazol (al 2%), aplicado dos veces por semana, acelera la curación clínica, pero no la micológica.

En otro estudio, un champú combinado (miconazol y clorhexidina), aplicado dos veces por semana, fue superior a un champú de miconazol y ambos fueron mejores que un champú placebo, o un champú de clorhexidina, para acelerar la cura micológica en animales tratados con griseofulvina. En un tercer estudio, animales infectados tratados con griseofulvina mostraron una cura clínica y micológica más rápida cuando se trataron también tópicamente con champú de miconazol/clorhexidina dos veces por semana, en comparación con otros que no recibieron tratamiento tópico. En un estudio in vitro más reciente se demostró que una combinación de

miconazol y clorhexidina en la proporción 1:1, era más eficaz contra *Microsporium canis* que cualquiera de estos agentes solos.

El uso de sulfuro de calcio en solución (1:32/1:16) 2 veces a la semana, tiene el inconveniente del olor desagradable y puede teñir el pelo del animal tratado; el enilconazol 0.2% es muy eficaz y seguro en perros aplicado en forma de baños 2 veces a la semana durante 6 semanas; la clorhexidina más miconazol o ketoconazol al 2%, en baños cada 2-3 días (Márquez, 2016).

Respecto al uso de medicamentos alternativos, en un estudio se determinó la actividad antimicrobiana in vitro de 6 plantas medicinales contra los hongos dermatofitos *Microsporium canis*, *M. gypseum* y *Tricophyton mentagrophytes* aislados de piel canina.

1) *Smilax domingensis Willd* (Zarzaparrilla, Bejuco chino), se han detectado en la planta saponinas, sapogeninas, esteroides, fenilpropanoides, cromonas, alcanos, bencenoides (piperonal, éter metílico de la vainillina), flavonoides, taninos, iridoides, xantonas, colina, acetilcolina, lecitina, hule y carotenoides. Sus principios activos presentan actividad antimicrobiana y antiinflamatoria (saponinas sintéticas). 2) *Acalypha guatemalensis Pax & Hoffm* (Hierba del cáncer), se ha reportado la presencia de cianogénicos, específicamente alcalifina, acompañada de una enzima β -glucosidasa potente y cianuro de hidrógeno. Los metabolitos secundarios incluyen flavonoides, fenoles, taninos, antocianinas, antraquinonas, cumarinas, saponinas, principios amargos y cardenólidos. La actividad antibacteriana se relaciona al contenido de compuestos fenólicos, taninos, flavonoides y flavonoles. 3) *Solanum americanum Miller* (Hierba mora), contiene los alcaloides solasodina, solasonina, glucoalcaloides y alcalinas. Además, se demostró la presencia de esteroides policíclicos insaturados, saponinas, azúcares 2-desoxigenados, taninos, cardenólidos, ácido málico, riboflavina, tiamina, ácido ascórbico y sales minerales. La actividad antibiótica se atribuye a la α -solanina (alcaloide esteroideal básico); que

presenta además actividad fungicida, insecticida y antiinflamatoria. La cantalasaponina (glicósido de spirostanol) es el principio responsable de la actividad antifúngica. 4) *Lippia graveolens* HBK (mejorana), las hojas contienen aceite esencial, glicósidos saponínicos, taninos, triterpenos, celulosa, flavononas (pinocembrina, naringenina), lapachenol, pigmento y elementos minerales. La corteza y raíz contienen glicósidos saponínicos, aceite esencial y taninos. Su actividad desinfectante y antiinfecciosa se atribuye al carvacrol. 5) *Psidium guajava* L. (guayaba), el fruto contiene polifenoles, taninos, terpenos, glicósidos esteroidales (cardenolidos, bufadienólicos, saponinas) y antraquinonas. La raíz contiene leucoantocianinas, esteroides y ácido gálico. La corteza contiene elagitaninos: 4-6 hexahidroxidifenilglucosa, telimagrandina I y II, peduncularina, casuarinina, estaquicerina, estrictinina, casuarina. El extracto etanólico de flores contiene ácido oleanólico, ácido elágico, quercetina y glicósidos flavonoides (guayaverina). La actividad antibacteriana se atribuye a los flavonoides avicularina, guayaverina y quercetina. 6) *Piper jacquemontianum* Kunth (cordoncillo), contiene flavonoides, saponinas, principios amargos, alcaloides, aceite esencial y poca cantidad de cumarinas. La actividad antibacteriana a menor concentración se ha obtenido del aceite esencial, por lo que se atribuye a algún compuesto o compuestos presentes en este.

Los resultados obtenidos del extracto etanólico de *Lippia graveolens* fue activo contra *Microsporium canis* a la concentración de 30 µg/mL, para *M. gypseum* a la concentración de 125 µg/mL, y para *Tricophyton mentagrophytes* a la concentración de 60 µg/mL. El extracto etanólico de *Piper jacquemontianum* fue activo contra *M. canis* a la concentración de 250 µg/mL, para *M. gypseum* a la concentración de 500 µg/mL y para *Tricophyton mentagrophytes* a la concentración de 250 µg/mL. El extracto etanólico de *Psidium guajava* fue activo contra *M. canis* a la concentración de 500 µg/mL. El extracto etanólico de *Solanum americanum* fue activo contra *M. canis* a la concentración de 30 µg/mL, para *M. gypseum* a la concentración de 1,000 µg/mL, y

para *Tricophyton mentagrophytes* a la concentración de 250 µg/mL. Los extractos de *Acalypha guatemalensis* y *Smilax domingensis* que no presentaron actividad en la fase de tamizaje (López, 2010).

En un segundo estudio se determinó la actividad antimicótica in vitro del aceite de romero (*Rosmarinus officinalis*) sobre *Microsporum canis*. El aceite de romero se obtuvo por el método de arrastre a vapor con una concentración del 100% de pureza. Mediante el método de difusión en pocillo, se enfrentó la cepa de *M. canis* a ocho concentraciones del aceite de romero (250, 500, 1.000, 2.000, 5.000, 10.000, 50.000 y 100.000 ppm). El resultado obtenido de la actividad antimicótica del aceite de romero fue que el *M. canis* se muestra sensible a la actividad inhibitoria del aceite a una concentración de 50 000 ppm con un porcentaje de 75% de la cepa en sus repeticiones, con un promedio de 10.5 mm de diámetro de inhibición para 10 000 ppm del aceite. La validación de la técnica se desarrolló a través de los controles positivos con ketoconazol 1% en tableta y crema, el cual es el fármaco de elección para el tratamiento de las dermatofitosis, tanto sistémico como localmente. Este fármaco actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, provocando una actividad enzimática relacionada con la membrana, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad e inhibición del crecimiento celular y su replicación. En este estudio, los halos de inhibición del fármaco fueron mayores de 50 mm lo que valida los resultados obtenidos, y el control negativo (suero fisiológico) con actividad de 0 mm de inhibición.

Este aceite presenta, además, un amplio espectro de acción antibacteriana, tanto sobre bacterias Gram positivas como Gram negativas, posiblemente debido a la menor complejidad de los componentes de la pared celular de las bacterias y a través de los diversos componentes de los aceites esenciales. Los extractos de romero han demostrado actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Pseudomona aeruginosa*, *Leishmania braziliensis*,

sin embargo, en la mayoría de reportes se demuestra su actividad contra hongos filamentosos y levaduras (Dentone, 2017).

En otro estudio se determinó la actividad in vitro e in vivo de 3 plantas medicinales como tratamiento alternativo a las dermatofitosis. Una de las plantas es *Larrea tridentata* (DC.) Cov, posee un aceite esencial en el que se han identificado los monoterpenos borneol y su acetato, alcanfor, camfeno, para-cimeno, alfa fenchona, Iimoneno, linalol, beta-ocimeno y alfa-pineno; los sesquiterpenos alfa agarofurano, alfa-bergamoteno, alfa-calaneno, copaeno, alfa urcumeno, beta y gama eudesmol, farnesol, 2-rosaleno beta-santaleno; los componentes fenólicos acetofenona, benzaldehído y el flavonoide edulano. La segunda planta es *Citrus arantiifolia* (Christ.) Swingle conocida como lima de ombligo, se ha detectado una gran cantidad de alcaloides, esencias, raunobeterósidos, cumarinas, terpenoides, y furanoquinolinas. Alcaloides de tipos arnina, ímidazol (núcleo químico de numerosos productos antifúngicos) indol, isoquinoleína piridina, pirrolodina quinazolina y quinoleína, entre otros. La última planta es *Chrysaclinia mexicana* A. Gray (calanca), las hojas de la planta presentan compuestos flavonoides, esteroides y terpenos. Los resultados obtenidos de la actividad antimicótica in vitro fue que 5 de los extractos mostraron actividad contra las cepas *T. rubrum* y *M. canis*, solamente el extracto etanólico de *C. mexicana* A. Gray careció de la misma. Los solventes no manifestaron interferencia al ser empleados como control. En el estudio in vivo, se usó como referencia el fármaco Miconazol en crema; el total de los sujetos experimentales mostraron signos clínicos de la infección y pruebas micológicas positivas al inicio del experimento. En el transcurso de las revisiones todos los grupos mostraron mejoría clínica, valorada a través de la presencia o ausencia de signos clínicos, sin embargo, la curación clínica solamente se dio en los grupos tratados y no ocurrió en el grupo control (Zavalza, 2001).

Los estudios experimentales con plantas medicinales ofrecen la posibilidad de una alternativa terapéutica en las dermatofitosis de tratamiento tópico con óptimos resultados.

Petiveria alliacea L.

Tabla 1

Tabla 1 Clasificación taxonómica de Petiveria alliacea L.

Reino	<i>Plantae</i>
Filo	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Orden	<i>Cariofiliales</i>
Familia	<i>Phytolaccaceae</i>
Género	<i>Petiveria</i>
Epíteto específico	<i>aliácea</i>
Autor	<i>L.</i>

Tomado de 1 Museo e Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia

Figura 1

*Ilustración SEQ Ilustración * ARABIC 1 planta*



Tomado de SEQ Tomado de ARABIC 2 Leslie Taylor, 1996

El género *Petiveria* pertenece a la familia *Phytolaccaceae* en el grupo principal Angiospermas (plantas con flores) (La lista de plantas, 2013).

La planta *Petiveria alliacea* L. es indígena oriunda de la selva amazónica y las áreas tropicales de América Central y del Sur, el Caribe y África, conocida en diferentes países latinoamericanos con los siguientes nombres: anamú, hierba hedionda, jazmillo, mapurito, raíz de pipí, vergasola. Es una hierba alta, algunas veces leñosa en la base, tallos delgados, angulosos, de hasta 0,5-1m de altura, con un fuerte olor a ajo. Hojas elípticas a obovadas, de 5,5-16 cm de longitud. Inflorescencia en racimos delgados, 15-40 cm de largo. Pétalos de color blanco o verde-blancuzco, algunas veces rosado pálido. Fruto linear de 8mm de longitud (La lista de plantas, 2013).

Se encuentra en campos secos y húmedos, cerca de casas y terrenos sin cultivar. En Colombia, crece abundantemente y silvestre en los potreros de climas cálidos desde el nivel del mar hasta los 1.500 msnm, en municipios como Girardot, Tocaima (Cundinamarca); Guamo, Armero, Chaparral (Tolima); Guateque (Boyacá); Cartagena (Bolívar); Llanos Orientales y Antioquia (Tomado de Tratado de Cooperación Amazónica, .1995)

Un rasgo distintivo en la identificación de esta especie de planta, es su intenso olor aliáceo atribuido a compuestos sulfurados únicos de la planta, (Sariego, 2015) su olor característico es el que contamina la leche (García, 2007) y la carne de las vacas cuando la consumen, motivo por el cual es cortada por los campesinos a “machetazos” como maleza de los potreros donde crece. Además, se ha demostrado que *Petiveria alliacea* L. (*P. alliacea*) acumula nitratos y ha causado intoxicación por nitratos en el ganado (García, 1991).

Los usos tradicionales de *P. alliacea* como planta medicinal se remontan a la era maya, donde se usaba comúnmente para reforzar el sistema inmunitario y tratar enfermedades respiratorias, incluidos los síntomas asociados con el resfriado y la gripe. En la actualidad, el

Anamú se usa comúnmente en las grandes ciudades y pueblos como un remedio natural para tratar resfriados, tos, influenza, infecciones respiratorias y pulmonares, contra el cáncer, y como inmunomodulador (Leslie, 1996).

Según el Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales, se usa la planta completa, especialmente hojas; el Anamú se emplea en el tratamiento de estados gripales, dismenorrea, inflamaciones e infecciones bacterianas. Las hojas se usan como antiespasmódico, analgésico, hipoglicemiante, abortivo, sudorífico, diurético, sedante, antihelmíntico, emenagogo, anticancerígeno, antitusivo, cicatrizante, antimalárico, antipirético, antirreumático, insecticida y en tratamiento de enfermedades venéreas, desórdenes uterinos, gastrointestinales y afecciones de la piel (Ministerio de la protección social., 2008).

La raíz también se usa en Colombia como febrífugo; las partes aéreas en decocción para facilitar y aliviar el dolor de parto, sudorífico, desinfectante, diurético, expectorante, antiespasmódico, depurativo, antifebrífugo, contra enfermedades venéreas y enfermedades nerviosas (Gupta, 1995).

La abundancia de compuestos sulfurados (similares a la alicina, que se encuentran en el ajo y la cebolla) le confiere a esta planta una composición química peculiar que implica la posibilidad de su utilización en la fitorremediación. Muchos informes y estudios clínicos confirman que los extractos de las partes aéreas y raíces de *P. alliacea* tienen importantes propiedades antimicrobianas de amplio espectro (in vitro e in vivo) contra numerosas cepas de bacterias, virus, protozoos, hongos y levaduras. Un total de 18 compuestos organosulfurados de las raíces han sido probados por sus actividades antibacterianas y antifúngicas. Estos compuestos que contienen azufre poseen un amplio espectro de actividad antimicrobiana in vitro contra hongos y bacterias.

El interés que ha despertado los beneficios medicinales de la planta motivó la creación de una fundación: “The Anamú Foundation of America Inc.”, destinada a estudiar los efectos del anamú, sobre todo, en sus aspectos clínicos y a investigar y divulgar los conocimientos acerca de esta planta. Varios productos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. como Productos de Apoyo al Sistema Inmunológico y Estimulantes Generales, utilizan el anamú como materia prima. En Cuba, se han realizado distintos estudios que han servido de fundamento y estímulo a otros investigadores gracias a los cuales, se ha registrado patentes y obtenido registros sanitarios de productos de anamú como inmunomodulador (Illnait, 2014).

Componentes De La Planta

La planta entera del anamú contiene numerosas sustancias activas entre las que figuran:

- Alcaloides (alantoína, N-metil-4-transmetoxiprolina)
- Esteroides (beta-sitosterol)
- Triptenol (isoarborinol, acetato de isoarborinol, cinamato de isoarborinol y alfa-friedelinol)
- Derivados sulfurados (bencil-2-hidroxi-5-etil-trisulfuro, dibencil trisulfuro)
- Flavonoides (astilbina, engeletina, leridal, leridol, leridol-5-metil éte, miricitrina)
- Compuestos inorgánicos (nitrato de potasio)
- Lípidos (ácido lignocérico, lignocerato de lignocerilo, ácido linoleico, ácido nonadecanoico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico)
- Derivados bencénicos (benzaldehído, ácido benzpico)
- Alcanos (alcohol lignocerílico)
- Carbohidratos (pinitol) (Lemus., et al, 2004).

En un estudio realizado por David Marrero Delange, Tania T. Ortiz Bode, et al., basado en análisis por CG-EM permitió detectar e identificar los compuestos de la planta, y constatar las sustancias con mayor predominio en la planta presentándose en el siguiente orden: entre los aldehídos fue el benzaldehído seguido de trans-2-hexenal y nonanal; entre los organosulfurados el mayoritario fue el benciltiol seguido de 1,2,5-tritriepano y bencildisulfuro; entre los alcoholes el principal fue el cis-3-hexenol seguido de fitol y 1-octanol. Por su parte, entre los hidrocarburos el que resultó mayoritario fue el octadecano, seguido de pristano y nonadecano. Entre los ésteres el mayoritario fue el benzoato de cis-3-hexenilo, seguido de hexanoato de hexilo y antranilato de metilo; entre las cetonas resaltó la 2hexanona, seguida de las 3-hexanona y 3-metilciclopentanona (Marrero, et al., 2014).

Otros estudios han demostrado que los compuestos más activos son los tiosulfatos, trisulfuros y ácido bencilsulfínico. Los tiosulfatos que contienen bencilo tenían el espectro más amplio de actividad antimicrobiana. También se observaron actividades antibacterianas y antifúngicas con extractos de raíz fresca que contienen (Z) tiobenzaldehído S-óxido. (Randle, 2017)

Actividad Citotóxica

Se ha probado la efectividad del anamú como modulador del metabolismo de las células tumorales, por medio de la técnica purificación biodirigida la cual permite determinar sustancias responsables de la actividad biológica del extracto obtenido mediante procesos simultáneos de separación y ensayo; se logró identificar varias fracciones del anamú que presentaron actividades biológicas complementarias. Tres de las fracciones concentradas a partir del extracto obtenido en acetato de etilo demostraron actividad citotóxica en líneas de células leucémicas (K562 y NB4) e indujeron apoptosis por la vía mitocondrial, dado que se observó una despolarización temprana e

irreversible de la membrana mitocondrial, fragmentación del ADN y modulación intracelular de la HSP70, conocida como una proteína de estrés intracelular (Fiorentino, 2018).

Los compuestos aislados de extractos (agua, metanol, etanol) de toda la planta incluyen dibencil-trisulfuro, benzaldehído, benzopirán astilbina y cumarina que, según estudios *in vitro*, han retrasado el crecimiento de células leucémicas y otras cepas de tumores cancerosos. Con base en estudios *in vivo* e *in vitro*, los extractos de agua parecieron mejorar la producción de linfocitos, interferones e interleucina. Por el contrario, se notaron respuestas tóxicas a la leucemia, el linfoma y varias otras líneas celulares de cáncer. Se observaron elevaciones en el índice fagocítico de los granulocitos humanos con extractos de hojas y tallos de hexano y ciclohexano, y pueden deberse a la presencia del componente inmunomodulador Dibencil-Trisulfuro (DTS). (Randle, 2018)

En otro estudio se evaluó la actividad biológica de los extractos de *P. alliacea* en células tumorales *in vitro* y se demostró que las fracciones del Anamú pueden inducir apoptosis en una vía dependiente de las mitocondrias y regular la baja expresión de HSP70 “*in vitro*”. De todos los posibles compuestos responsables de las actividades citotóxicas y apoptóticas, se propuso que DTS podría ser el compuesto involucrado (Cifuentes, 2009).

El estudio del perfil de expresión génica en las células eucariotas se constituye como una herramienta importante en el entendimiento de las huellas moleculares generadas en respuesta a un estímulo farmacológico. A partir de *P. alliacea*, una de las plantas colombianas con actividad antitumoral, se ha obtenido la fracción denominada FAST 8 7:3, en la cual se han encontrado diferentes compuestos, como el trisulfuro de dibencilo, uno de los componentes antitumorales más potentes reportados para la planta. Esta fracción también posee actividad citotóxica sobre la línea de células tumorales K562 e induce cambios en el perfil de expresión de genes, que podrían estar relacionados de alguna forma con la actividad antitumoral tradicional reportada para esta

planta. Esta actividad puede ser ejercida, en parte, por la presencia del trisulfuro de dibencilo o dibenciltrisulfuro (DTS) y por la actividad de los otros componentes de la fracción (7-demetil leridal y leridal o petiveral) (Santander, 2009).

Actividad Inmunoestimulante

Referencias etnomédicas cubanas avalan las propiedades inmunoestimulantes del anamú con resultados experimentales. La decocción de la planta entera de anamú es considerada como inmunoestimulante, ya que activa los esplenocitos del ratón, estimula el gen del receptor de la interleucina 2 y los leucocitos en cultivo de células a 100 µg/mL. Por otro lado, estimula la producción de interferón e interleucinas 4 y 2 de células CTLL-2 en cultivo, así como la actividad de células asesinas en un 100 %.⁴ El extracto hexanólico de *P. alliacea* incrementa el índice fagocítico de los granulocitos humanos y los ratones maduros tratados con el extracto por vía intraperitoneal aumentan la sobrevivencia previamente infectados con listeria monocitogenes. En estos animales, se observó un aumento en el número de colonias del sistema granulocito-macróforo, lo que sugiere un efecto inmunomodulador del extracto sobre la hematopoyesis.⁶ Se ha podido comprobar que uno de los compuestos presentes en la planta, capaces de inducir un efecto inmunomodulador es el tribencildisulfuro. Tanto los extractos de ella como este compuesto tienen la capacidad de incrementar el peso del timo y los parches de Payer, pero no modifican la masa del bazo. Además, se ha reportado que el benzaldehído y las cumarinas presentes en las hojas tienen también efecto inmunomodulador. (Illnait, 2014)

Un estudio preclínico determinó las propiedades protectoras de la planta *P. alliacea* sobre la inmunosupresión inducida por la droga citostática 5- Fluoruracilo (5-FU), la cual se utiliza muy frecuentemente en la terapia contra el cáncer. Para ello se utilizaron cinco grupos de ratones hembras Balb/c (5 ratones por grupo) que incluyeron dos grupos de tratamiento con dos niveles de dosis del polvo de las hojas y tallos de la planta: 400 y 1200 mg/kg, así como grupos controles

con solución de NaCl y con el vehículo (solución de carboximetil celulosa) por vía oral, aplicados durante 5 días, luego una administración única de 150 mg/kg de 5-FU y la continuación del tratamiento en los restantes 5 días. En las variables: conteo global y diferencial de leucocitos, celularidad de la médula ósea, peso del timo y células formadoras de anticuerpos (CFA) IgG totales, se pudo observar que el grupo de mayor dosis de *P. alliacea* tuvo una menor afectación por la inmunosupresión inducida por 5-FU, en comparación con el resto de los grupos tratados. Estos resultados apoyan el uso de formulaciones de esta planta en pacientes que reciben tratamientos antineoplásicos para la protección contra la inmunosupresión (Batista, 2011).

En el año 2010, en Cuba, se administró un lote de 160 mil tabletas de anamú a pacientes que padecen cáncer y sida como medicamento herbario inmunoestimulante en la presentación de tabletas de 400mg por el Laboratorio farmacéutico Oriente, donde fue comprobada su efectividad, según la respuesta inmune de tipo celular en el organismo humano (Cuba debate, 2010).

Actividad Antiinflamatoria y Analgésica

En un estudio se investigó la actividad antiinflamatoria de un extracto liofilizado crudo de raíces de *P. alliacea* administrado a ratas con pleuresía. La administración oral de *P. alliacea* el extracto de raíz no redujo significativamente el número total de leucocitos a las dosis probadas. Por el contrario, la dosis más alta de extracto analizado (43,9 mg/kg de peso corporal) redujo significativamente el número de neutrófilos migratorios, células mononucleares y eosinófilos; la dosis de 31.4 mg/kg de peso corporal. También redujo la migración de células mononucleares. El extracto de raíz de *P. alliacea* también mostró un efecto analgésico significativo en el modelo experimental utilizado. Los resultados de este estudio proporcionan una base para el uso de extractos de *P. alliacea* en la medicina popular, pero se necesitan más

estudios para dilucidar el mecanismo de sus acciones antiinflamatorias y analgésicas (Lopes, 2002).

Los reportes acerca de las propiedades anti-inflamatorias provienen de Cuba y Brasil; además de estos dos países, los efectos analgésicos y antirreumáticos en particular, se reportan en Argentina, Guatemala y México. Por otro lado, se considera con efectos antipiréticos en Brasil, Guatemala, Puerto Rico y Haití, entre otros. La raíz seca del anamú demostró ser eficaz para eliminar la irritación inducida por aceite de croton o el granuloma producido por pellet de algodón. El extracto crudo liofilizado de las raíces produjo un significativo efecto analgésico en modelos experimentales. La administración oral del extracto en dosis de 43,9 mg/kg de peso a ratas, redujo la migración de neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos. Las hojas de anamú contienen polifenoles, a los cuales, se les ha descrito un efecto inhibidor de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) (Illnait, 2014).

Actividad Cigotóxica

Las fracciones de acetato (FA), hexánico (FH), hidroalcohólico (FHA) e hidroalcohólico precipitado (FHAppt) de la raíz de *Petiveria alliacea L.* se evaluaron para determinar el efecto antinociceptivo usando la constricción abdominal inducida por ácido acético, placa caliente, pruebas de formalina. Las pruebas de campo abierto y barra de rotación se utilizaron para evaluar la función psicomotora y la actividad miorrelajante. Las fracciones se administraron por vía intraperitoneal en ratones a dosis de 100 y 200 mg/kg. Se observaron inhibiciones de las constricciones abdominales con todas las dosis de las fracciones, en comparación con el control. FH y FHAppt, en ambas dosis, redujeron la nocicepción producida por formalina en las fases 1ra (0-5 min) y 2da (20-25 min), sin embargo, FHA (100, 200mg/kg) y FA 200 mg/kg presentaron inhibición significativa en la primera y segunda fase, respectivamente, de esta prueba. Se observó una reducción de la actividad locomotora en la prueba de campo abierto con todas las fracciones.

Estas fracciones no pudieron afectar la coordinación motora en la prueba de la barra de rotación. Los resultados mostraron que las fracciones de *Petiveria alliacea* L. poseen un potencial antinociceptivo significativo, considerando el hecho de que todas las fracciones fueron efectivas en las constricciones abdominales inducidas por el ácido acético, y las pruebas de formalina sugieren actividad antinociceptiva periférica. Los resultados obtenidos en esta investigación respaldan el uso de esta planta en la medicina popular. (Bezerra, et al., 2005)

Actividad Acaricida

Un estudio realizado a partir de extractos crudos y fracciones de tallos y hojas de *Petiveria alliacea* L. en larvas y adultos de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* por medio de la prueba de inmersión larval (LIT) y la prueba de inmersión adulta (AIT), se demostró una eficacia del 100% de mortalidad en el bioensayo LIT. Por otro lado, los extractos metanólicos de hojas y tallo en la prueba AIT mostraron 26% y 86% de mortalidad, inhibición de la puesta de huevos de 40% y 91% e inhibición de incubabilidad de 26% y 17%. La purificación del extracto metanólico de tallo activo mostró que la actividad estaba presente en la fracción no polar de n-hexano. La purificación guiada por bioensayo de la fracción n-hexano produjo 10 fracciones semipurificadas; la fracción B tuvo la mayor actividad contra las larvas de garrapatas (100% de mortalidad). La cromatografía de gases-espectrometría de masas demostró que la composición química de las muestras de la fracción B activa estaba compuesta principalmente de benciltrisulfuro (BTS) y bencildisulfuro (BDS). Éste estudio determina que *P. alliacea* es un candidato prometedor de biocontrol como acaricida contra *R. (B.)* Cepas resistentes a *microplus* (Rosado, et al., 2010).

Actividad Antimicrobiana Y Antifúngica

En un estudio se realizó un ensayo antibacteriano y antifúngico tanto en las hojas como en los extractos de raíz y se descubrió que, para el antibacteriano, los extractos metanólicos de las

raíces son más efectivos, mientras que los extractos de hojas con cloroformo son más eficaces. Sin embargo, los extractos de hojas demostraron ser un mejor antifúngico que los extractos de raíz. Los siguientes fitoquímicos (alcaloides, saponinas, flavonoides, taninos, terpenoides y esteroides) se analizaron en cinco extractos diferentes (extractos acuosos, metanólicos y cloroformos de raíces, así como cloroformo y extractos metanólicos de hojas). Los resultados mostraron que los extractos acuosos son más útiles medicinalmente porque contienen más fitoquímicos que otros extractos (Gbenga y Oluyemisi, 2019).

En una investigación, los autores informaron el aislamiento de bencil-2-hidroxietyl trisulfuro, que era activo contra *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *C. albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum* y *Microsporum gypseum* (los valores de MIC oscilaron entre 0,8 µg/ml y 25 µg/ml). El fraccionamiento guiado por bioensayo de un extracto orgánico de las raíces permitió el aislamiento de polisulfuros antifúngicos. La bioautografía con *Cladosporium cladosporioides* y *Cladosporium sphaerospermum* produjo disulfuro de dipropilo, sulfuro de dibencilo, disulfuro de dibencilo y trisulfuro de dibencilo, que posee una potente actividad antifúngica contra la inhibición a concentraciones entre 1.0 µg/ mL, similar al control positivo de Nystatin (1.0 µg/mL) (Bastos, et al., 2018).

En un estudio se constató el efecto antifúngico in vitro de un extracto hidroalcohólico de esta planta (EHAPAL) en 11 cepas de levaduras. (*Candida albicans* ATCC 64548 y ATCC 64550, *C. krusei* ATCC 6258, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. lusitaniae* ATCC 200951, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763, *Rhodotorula mucilaginosa* LMIPK 0282, *Trichosporom asahii* LMIPK 0293, *Cryptococcus neoformans var. grubii* LMIPK 0291 y LMIPK 0292). La actividad antifúngica in vitro fue evaluada mediante procedimientos de difusión en agar y dilución en caldo. La concentración final de células en el medio Sabouraud con

EHAPAL al 0; 0,5; 2,5; 5 y 10 % fue de $0,5 \cdot 10^3$ levaduras $\cdot \text{mL}^{-1}$. Se definió como concentración mínima inhibitoria (CMI) la menor concentración del extracto que inhibiera al menos el 50 % del crecimiento al compararlo con el control de crecimiento de cada cepa. De las 11 cepas estudiadas, 9 fueron totalmente inhibidas en presencia del extracto al 10 % y seis con él al 7,5 %. El 100 % de las cepas alcanzó la CMI50 a concentraciones entre 5 y 7,5 % de EHAPAL. Concentraciones más bajas del extracto solo produjeron inhibición débil del crecimiento. Los resultados demuestran el efecto antifúngico in vitro del anamú en todas las cepas de levaduras estudiadas, sugiriendo que el extracto de esta planta pudiera ser potencialmente empleado en el tratamiento de las infecciones causadas por estos agentes (Illnait, 2010).

Otro estudio se evaluó la actividad antifúngica in vitro de un extracto hidroalcohólico crudo de *P. alliacea* (HAEPAL) en comparación con el Fluconazol mediante el método de microdilución en caldo frente a 125 aislados de *Candida albicans*. Inóculo de $1,5 \times 10^6$ UFC/ml (unidades formadoras de colonias) en solución salina esteril se incubaron con 5 diluciones del extracto (128, 64, 32, 16 y $8\mu\text{g/ml}$). La concentración inhibitoria mínima (MIC) se definió como la concentración más baja de HEPAL que muestra un crecimiento $\leq 50\%$ en comparación con el control de crecimiento libre de extracto estimado contando las UFC/ml. La susceptibilidad al fluconazol se evaluó mediante el hongo ATM^{TM3} y E-test de acuerdo con las instrucciones. HAEPAL mostró una mayor actividad antifúngica en comparación en fluconazol. Solo 4 aislamientos (uno *C. albicans*, un *C. glabrata* y dos *C. krusei*) exhibieron MIC altos ($\leq 64\text{g/ml}$) en comparación con 34 (19 *C. albicans* y 15 *Candida no albicans*) que mostraron resistencia al fluconazol. Los resultados muestran la potencialidad antifúngica de HAEPAL, que podría convertirse en una alternativa potencial para el tratamiento de *Candida* (Illnait, 2014).

Un estudio realizado por el método de ensayo de difusión en disco, realizado de acuerdo con las pautas estándar (M2-A7) del Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS), confirmó la actividad antifúngica del compuesto trisulfuro de 2-hidroxietilo de bencilo informado por primera vez por Szczepanski et al. (1972) y corroborado por Ayodele et al. (2000). (Kim, et al., 2006).

El fraccionamiento dirigido por bioactividad del extracto CH₂Cl₂/MeOH (2:1) de raíces de *P. alliacea* L. inhibió cepas de *Saccharomyces cerevisiae* (RS 188N, RS 2YK y RS 321) indicando una fuerte actividad de este extracto frente a las cepas mutantes de levadura. También se demostró que este extracto posee una potente actividad inhibidora contra los hongos *adosporium cladosporioides* y *ladosporium haerospermum*. La partición solvente-solvente del extracto crudo bioactivo proporcionó fracciones de hexano, CHCl₃ y EtOAc, en las que se concentraron las actividades. Estas fracciones se sometieron individualmente a cromatografía en columna de gel de sílice, usando CH₂Cl₂ o CH₂Cl₂/MeOH como eluyentes, para obtener seis fracciones bioactivas principales. La purificación de estas fracciones se realizó en gel de sílice TLC preparativa, cartucho Sep Pak de fase inversa y HPLC proporcionando siete compuestos de polisulfuro bioactivos: disulfuro de dipropilo (1), sulfuro de dibencilo (2), disulfuro de dibencilo (3), trisulfuro de dibencilo (4), tetrasulfuro de dibencilo (5), sulfuro de bencilhidroximetilo (6) y di(benciltrio) metano (7). Estos compuestos demuestran tener actividad fungicida (Coelho et al., 2001)

Otras Actividades

En una investigación se evaluó la utilización del Anamú, en el tratamiento de la mastitis caprina. Se utilizó un diseño completamente al azar, compuesto por un lote de 14 cabras en ordeño, divididas en 2 grupos, cada grupo formado por 7 cabras, seleccionadas al azar y sometidas a tratamientos distintos. Tratamiento I: Mastoxin 20% (Solución de Anamú 20%) y

Tratamiento II: Candela Mastivet. (cloxacilina sódica 200mg). Existe una prevalencia de la mastitis en el hato del 27%, de esto el 20% de mastitis subclínica y el 7% de mastitis clínica, y 82 cabras resultaron negativas a la prueba representando el 73%. Con relación al comportamiento por la posición de los cuartos mamarios, los resultados muestran que el cuarto derecho (CD) el 19 % reaccionaron positivos y 81% reaccionaron negativos, el cuarto izquierdo (CI) el 16 % reaccionó positivo y 84 % reaccionaron negativos. El tratamiento 1 Mastoxin 20%, (Solución de Anamú 20%), alcanza su mayor efectividad a partir de los 21 días y el tratamiento 2 Candela Mastivet, (Cloxacilina sódica 200mg), alcanza su mayor efectividad a partir de los 28 días. El tratamiento alternativo (I) a base de (Solución de Anamú 20%) mostró factibilidad económica y terapéutica (Illnait, 2014).

Según referencias etnomédicas cubanas, el anamú tiene un uso popular como antidiabético. Se ha logrado aislar un extracto acuoso de la planta con efecto hipoglicemiante al que se le denominó sheilina. El extracto de las hojas y el tallo redujo la concentración sanguínea de glucosa en más del 60 % en ratones. Probablemente esta actividad está relacionada con el incremento de los sitios de unión de la membrana celular a la insulina. Este efecto probablemente se debe a su contenido en pinitol (3-o-metilquirositol), un fosfoglicano de bajo peso molecular, que ejerce un efecto similar a la insulina, mejorando el control de la glucemia.

Se conoce un estudio in vitro que muestra un marcado efecto antiardiásico, por los elevados porcentajes inhibidores del crecimiento con las cinco concentraciones probadas (17,2; 4,3; 1,075; 0,54 y 0,135 mg/mL), que alcanzó el 96,81 % con la mayor concentración y el 5,03 % con la de 0,135 mg/mL. La concentración media inhibitoria resultó 2,05 mg/mL (Illnait, 2014).

Un estudio realizado presentó dos productos de origen natural (*Petiveria alliacea* L. y *Mussa paradisiaca* L. (plátano)), los cuales pudieran ser empleados como suplementos minerales, teniendo en cuenta sus contenidos respectivos de micro y oligoelementos esenciales para el

hombre. Éstos fueron sometidos a un estudio de estabilidad durante 6 meses, bajo diferentes condiciones de humedad y temperatura, en el cual no se vio afectada ninguna de las características que definen la calidad de los mismos. Los resultados de la composición de minerales, para el producto de anamú fue: calcio: 17 mg/g, cobre: 0,16 mg/g, hierro: 0,21 mg/g, magnesio: 0,78 mg/g, manganeso: 0,16 mg/g, selenio: 0,02, zinc: 0,1 mg/g, sodio: 0,51 mg/g y potasio: 23,83 mg/g. Se comprobó que los productos son aptos para ser utilizados como suplementos minerales nutricionales. Los resultados de los análisis microbiológicos y las determinaciones químico-físicas que les fueron practicados, así como los estudios de toxicidad que se le habían realizado anteriormente a ambos productos, posibilitaron que les fuera otorgado el registro correspondiente como Productos Naturales para ese fin por el Instituto de Higiene y Nutrición de los Alimentos (Bárbara, 2005).

Toxicidad

La administración de los extractos etanólicos y acuosos de partes aéreas de la planta por vías intraperitoneal, intramuscular e intrarraquídea en ratones albinos, produjo signos de toxicidad en cuanto a la supervivencia. El suministro oral del extracto de raíz fue muy poco tóxico en ratas. El extracto hidroetanólico de raíz (1 mg del cual equivaldría a 7,7 mg de raíz seca en contacto local con la piel de roedores) no origina reacción de irritabilidad durante los 15 días sucesivos a su aplicación. No se apreció ningún signo de toxicidad alguno en el ratón durante un periodo de observación de 7 días consecutivos a una administración oral única de la decocción de la hoja, a razón de 10.000 mg/kg (Lemus, 2004).

El uso excesivo del anamú pudiera ocasionar lesiones gástricas, pero las dosis terapéuticas no producen toxicidad ni efectos ulcerogénicos en la mucosa gástrica. El uso inadecuado puede producir, además, prurito, cefalea y mareos. No se recomienda su uso en embarazadas, pues

puede producir abortos y su contenido en cumarinas limita su indicación en pacientes bajo tratamientos con anticoagulantes (Illnait, 2014).

En un estudio realizado en México, se evaluó el efecto morfológico de los vapores de la raíz de *P. alliacea* sobre el tracto respiratorio en ratas Wistar. Para ello emplearon 15 ratas divididas en 5 grupos (n=3): control absoluto, 0, 5, 15 y 30 minutos post-exposición (grupos I-V, respectivamente). Las ratas se sacrificaron y se colectaron muestras representativas del tracto respiratorio que posteriormente se procesaron por la técnica histológica convencional, hasta su inclusión en bloques de parafina. Los cortes histológicos se tiñeron con H-E, tricrómico de Masson y azul de toluidina. En la tráquea, bronquiolos y pulmón de las ratas de los grupos I y II se observó una histología normal. En la tráquea de los grupos III, IV y V se identificaron áreas variables de hiperplasia en el epitelio, zonas desprovistas de cilios, signos de aumento en la secreción de las células caliciformes y áreas desprovistas de epitelio que se incrementaron con el tiempo. En la lámina propia se observó congestión vascular e infiltrado mononuclear que incrementó con el tiempo. En los bronquiolos de los grupos III y IV se observó activación de las células de Clara, áreas desprovistas de epitelio, y células mononucleares en la luz bronquiolar. En el grupo V se observaron características histológicas normales. En los pulmones de los grupos III y IV se identificó engrosamiento de tabiques alveolares, incremento de las fibras de colágena, congestión y extravasación capilar, además de exudado intraalveolar. En el grupo V se observó aparente reversión de algunas alteraciones morfológicas de los grupos previos, aunque otras alteraciones persisten. No se observaron diferencias en el número de las células cebadas.

Uno de los factores que pueden estar participando en la secreción y activación del epitelio respiratorio, podría ser el compuesto "petiverina", descrito como estimulador de la secreción nasal y lagrimal, similar a los compuestos con efecto lacrimatorio aislados de la cebolla.

Estos resultados sugieren una activación de las células de Clara por los vapores de la raíz de *P. alliacea*, ya que entre los compuestos aislados de la raíz se han descrito compuestos polisulfurados, sulfoxidos de prolina y cisteína, cumarinas, tritiolaniacina, benzaldehído y ácido benzoico; y la inhalación de los vapores de ácido benzoico pueden causar un incremento en el infiltrado de células inflamatorias, fibrosis intersticial en tráquea y pulmón, irritación del tracto respiratorio y exudado inflamatorio en las narinas en un estudio llevado a cabo en ratas.

La congestión vascular e infiltrados mononucleares observados en las muestras de tráquea a partir del grupo II que se fueron incrementando hasta el grupo V podrían estar inducidos por la presencia de ácido benzoico y cumarinas, en los vapores de la raíz de *P. alliacea* porque se ha descrito que las cumarinas tienen como órgano blanco para su toxicidad y carcinogenicidad a hígado y pulmón en ratones y ratas.

Esta investigación demuestra que los vapores de la raíz de *P. alliacea* producen alteraciones histológicas en el tracto respiratorio de ratas Wistar, observadas por tiempos breves de exposición y aunque al final del estudio se observó una aparente reversión de las alteraciones algunos daños importantes permanecen (Fletes, et al., 2012).

Los resultados de investigaciones publicadas han validado aún más la presencia de compuestos biológicamente activos y propiedades terapéuticas de la planta. La investigación clínica centrada en su uso para prevenir y tratar tumores, así como las células cancerosas han arrojado resultados exitosos y, en consecuencia, la planta continúa obteniendo un reconocimiento significativo en el campo médico por su posible aplicación en el tratamiento de varias dolencias. La utilidad de *Petiveria alliacea* L. como agente antimicrobiano ha sido reportada por diferentes autores. Sin embargo, su actividad como antimicótico ha sido poco estudiada (Illnait, et al., 2010).

La terapia tópica en medicina veterinaria convencional está indicada en formas no complicadas de tiñas, en formas localizadas de candidiasis cutánea y mucosa, y en pitiriasis versicolor. No debe usarse en formas muy extensas o en pacientes inmunosuprimidos (Zuluaga de Cadena).

Los antimicóticos incluyen una amplia variedad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción, el cual depende del lugar en el que actúen, lo cual está relacionado con la estructura química del antifúngico (Gregorí, 2005).

Todos los azoles comparten el mismo mecanismo de acción actuando sobre el citocromo p 450 (CIT P 450) del hongo, inhibiendo la enzima 14 α demetilasa, necesaria para la transformación de lanosterol a ergosterol, una molécula esencial en la membrana celular de los hongos. Además, la inhibición de esta enzima lleva a la acumulación de 14 metilesteroles en la superficie del hongo que pueden romper la unión estrecha de los fosfolípidos, afectando las funciones de las enzimas de membrana y produciendo un arresto en el crecimiento fúngico. Lo anterior explica la actividad fungistática de los azoles (Rivas, Cardona, 2009).

Tabla 2.

Clasificación de los antifúngicos por su estructura.

Polienos	Nistatina, natamicina, amfotericina B
Azoles	Imidazol: miconazol, clotrimazol
	Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol
	Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
Alilaminas	Terbinafina, naftifina
Lipopéptidos	Papulacandinas
	Triterpenos glicosilados

	Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina
Polienos	Nistatina, natamicina, amfotericina B
Pirimidinas fluoradas	Flucitosina

(Gregorí, 2005).

Tabla 3.

Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo.

Antifúngicos interactuando en pared celular	Lipopéptidos
Antifúngicos interactuando en membrana celular	Polienos, azoles, alilaminas
Antifúngicos interactuando en núcleo	Pirimidinas fluoradas

(Gregorí, 2005).

Los agentes antifúngicos comúnmente son utilizados ante infecciones de las mucosas de las cuales una de cuatro está relacionada con hongos patógenos. Las complejas partículas lipídicas llamadas esterolatos, son aproximadamente el 25 % de la membrana celular. Sin embargo, el contenido de esterol de la célula fúngica y mamífera es diferente. En las células de los mamíferos el colesterol es el esterol que predomina y en las células fúngicas el primario es el ergosterol. La diferencia del contenido de esteroides ha sido explotada como blanco de acción en los medicamentos antifúngicos. Dentro de ellos se tiene a los polienos, azoles y alilaminas (Gregorí, 2005).

Clotrimazol

Es el primer azol sintético de amplio espectro, útil para las dermatofitosis, la pitiriasis versicolor y la candidiasis mucocutánea y vaginal.

El fármaco alternativo más utilizado para el tratamiento tópico de dermatofitosis es ketoconazol. Agente antifúngico de imidazol. Como otros imidazoles, tiene 5 estructuras del anillo que contienen 2 átomos de nitrógeno.

El ketoconazol tiene efectos adversos principalmente gastrointestinales, alérgicos, entre otros; en el sistema nervioso central como cefalea, mareo, somnolencia, fotofobia; a nivel gastrointestinal: malestar gástrico náusea, vómito, dolor abdominal. diarrea, estreñimiento. Disfunción hepática, aunque su incidencia es relativamente baja pueden aparecer aumento de las enzimas hepáticas (elevación de las transaminasas séricas); y efectos generales: prurito, fiebre, escalofrío, irritación severa, entre otros (Gregorí, 2005).

En un estudio para determinar los cambios en transaminasas hepáticas inducidas por ketoconazol en el tratamiento de dermatofitosis en caninos, describen los efectos adversos más comunes en los pacientes los cuales fueron vómitos, diarreas y anorexia (Márques, 2016). Es un derivado sintético del imidazol, es un antifúngico de amplio espectro con gran potencia entre dermatofitosis, levaduras y hongos patógenos, su mecanismo de acción es des permeabilizar al igual que otros antifúngicos (Roca, 1985).

La eficacia del ketoconazol contra dermatofitosis se estima de un 75% y en micosis profunda entre 35 a 95%. (Zurih et al, 2000).

Miconazol

Su espectro abarca dermatofitos: *M.canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes* y *Malassezia pachydermatitis*. Para la aplicación tópica los preparados contienen, además, antibióticos y corticoides. Ocasionalmente se ha detectado algún grado de irritación o prurito, de carácter temporal. (Pérez, 2010)

Clotrimazol.

Es un agente antimicótico de amplio espectro, usado para el tratamiento de afecciones dermatológicas causadas por diferentes especies de dermatofitos patogénicos, levaduras y *Malassezia*. El clotrimazol interfiere en la división y crecimiento de estos patógenos y tiene una mínima absorción luego de la administración tópica.

Algunos azoles como el clotrimazol, incrementan directamente la permeabilidad de la membrana citoplasmática del hongo, pero las concentraciones necesarias para este fin quizá se obtengan solo con uso local.

In vitro, clotrimazol tiene una acción antimicótica fungicida y fungistática contra aislados de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* y varias especies de *Candida*, incluyendo *Candida albicans*. En general, la actividad in vitro de clotrimazol corresponde a la de tolnaftato y griseofulvina contra los micelios de dermatofitos (*Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*), y a la de los polienos (anfotericina B y nistatina) contra los brotes de hongos (*Cándida*). Usado en sistemas de pruebas in vitro, clotrimazol y miconazol fueron igual de efectivos para la prevención del crecimiento de los pseudomicelios y micelios de *Candida albicans*.

Tiene efectos secundarios como la hipersensibilidad: enrojecimiento, prurito, escozor, descamación, urticaria, presencia de vesículas o ampollas y exudado; e irritación epidérmica en el lugar de la aplicación (Martínez, et al., 2009).

El clotrimazol ha sido utilizado en forma de ungüentos o soluciones en dermatofitosis canina y, de acuerdo a su actividad in vitro, puede ser útil en dermatomicosis recientes con lesiones de pequeña extensión y, generalmente, formando parte de un esquema mixto (Pérez, 2010).

Yoduro de potasio

Es un medicamento antiguo. Su mecanismo de acción: Alteraciones de la permeabilidad de la membrana. Se emplea tintura de yodo en lesiones por Tricofitos en bovinos y equinos por lapsos variables entre 15 a 30 días y con respuestas, en general, favorables. En especies pequeñas no se recomienda la tintura por el efecto irritante, sobre todo en lesiones iniciales con dermis expuesto. La povidona yodada permite la liberación gradual desde la macromolécula transportadora sin efectos irritantes de importancia. Es, sin duda el recurso tópico de mayor utilización tanto en terapias únicas y mixtas en pequeños animales. Fenómenos de hipersensibilidad se han descrito en felinos especialmente en gatos siameses y exteriorizada por aparición o aumento del prurito, fenómeno que remite con la suspensión de la terapia. Otro de sus efectos adversos son el hipotiroidismo, y signos de modismo. Aplicación: Una tocadón diaria por 20 a 30 días es suficiente en terapias únicas o mixtas. La povidona yodada forma parte del esquema terapéutico de las otitis atribuidas a *Malassezia pachydermatis* sola o asociada a bacterias, pero sus efectos se reducen en presencia de material orgánico: detritus celulares, pus, que deben ser previamente removidos. (Pérez, 2010)

Enilconazol

Indicado para la dermatomicosis en bovinos, equinos y caninos; producida por los hongos: *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *T. equinum*, *Microsporum canis* y *Microsporum gypseum*. (Lab. Eli Lilly Interamerica, INC)

Un estudio realizado por Cutsem, et al; (1985) en dos granjas de conejos hallaron en las paredes y el techo de cada una de las granjas *Microsporum canis* var. *alba*, confirmado por investigación de laboratorio. Desinfectaron con enilconazol spray al 15%. Se encontró que la dermatofitosis clínica estaba presente en el 23,4% de los 826 animales de la granja de conejos A,

y se estimó que otro 55,7% de la población total eran portadores. En la granja de conejos B, el 35,7% de los 440 conejos de la granja presentaron lesiones clínicas de tiña. Se pulverizó concentrado emulsionable de enilconazol sobre las paredes y el techo de la casa de conejos A dos veces por semana durante 27 semanas a 15 mg por m² de superficie del suelo sin resultado ya 30 mg por m² al final de las 22 semanas. Después de la desinfección con 50 mg por m² durante 23 semanas, el número de animales clínicamente infectados se redujo al 0,66 % y la incidencia estimada de canier al 2 %.

La desinfección de la segunda granja de conejos con una dosis final de 50 mg por m² de pulverización de la superficie del suelo se llevó a cabo dos veces por semana durante 18 semanas. El número de animales que presentaban lesiones clínicas de tiña disminuyó drásticamente. El efecto se mantuvo durante al menos 17 semanas posteriores al final del tratamiento, cuando menos del 1% de la población total de conejos mostró tiña cliniada. La sensibilidad de todos los hongos aislados durante y después del tratamiento fue idéntica a la sensibilidad de los hongos aislados del organismo antes del inicio del tratamiento. No se observaron efectos secundarios.

Kirmizigul (2016) investigaron la eficacia de pomadas que contienen diferentes concentraciones de enilconazol para el tratamiento de la dermatofitosis bovina, confirmaron que las vacas tratadas con pomadas que contenían 4% y 5% de enilconazol se recuperaron; Se produjeron reacciones tóxicas adversas en el 40 % y el 55 % de los animales, respectivamente. La tasa de éxito de las vacas tratadas con pomadas que contenían 3% de enilconazol fue del 95% y se recuperaron sin reacciones adversas. Las tasas de éxito del tratamiento fueron del 25 % y 50 % para las vacas tratadas con pomadas que contenían 1 % y 2 % de enilconazol, respectivamente. No se observó mejoría en el grupo de control. Recomiendan pomadas que contengan 3% de enilconazol para el tratamiento de la dermatofitosis bovina.

En otro estudio, veintidós gatos persas naturalmente infectados con *Microsporium canis* en un criadero fueron tratados con enilconazol tópico al 0,2% y monitoreados durante 180 días. Los tratamientos se repitieron cada 3 días para un total de ocho aplicaciones. Todos los gatos mejoraron clínicamente y se volvieron negativos para el cultivo el día 28. Para el día 180, cuatro gatos habían desarrollado dermatofitosis clínica y todos los gatos tenían cultivos fúngicos positivos. En este estudio, el enilconazol tópico al 0,2% fue generalmente bien tolerado, pero puede haber causado hipersalivación, debilidad muscular idiopática y concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) ligeramente elevadas. Este estudio sugiere que el enilconazol se puede usar de manera segura con poco riesgo para los animales jóvenes, ancianos y grávidos (Hnilica, 2002).

Resultados y discusión

El desarrollo de la molécula antifúngica de los tratamientos convencionales representa gran dificultad en el momento de diferenciar las células del hongo por la similitud que tiene con las células mamíferas (Gregorí, 2005). La mayoría de antimicóticos interfieren con la biosíntesis del ergosterol, el principal esteroles en la membrana celular de los hongos, también es donde radica la diferencia del contenido de esteroides con las células mamíferas, haciendo que sea el punto de elección para la realización de los antifúngicos asimismo, también explica la resistencia antifúngica que estos medicamentos pueden mostrar en los tratamientos; se ha demostrado que un grupo de fármacos (azoles) conllevan a efectos secundarios no deseados por lo tanto, estos al ser comparados con la planta anamú demuestra que el extracto de la planta a dosis terapéuticas, según investigaciones, la toxicidad es de baja a nula como tratamientos sin mostrar reacciones adversas en el animal.

Ahora bien, el enilconazol 10% es uno de los fármacos de elección frente al tratamiento de dermatofitosis en caninos domésticos, siendo éste usado en tiempos prolongados y en conjunto con fármacos de uso sistémico para su completa efectividad en la dermatopatía del animal. De acuerdo con lo anterior y según la revisión de la literatura que se lleva a cabo en el trabajo de investigación descriptiva sugiere que el extracto de Anamú (*Petiveria alliacea L.*) puede ser la mejor opción terapéutica frente a la dermatofitosis canina, siendo comprobado mediante estudios científicos que 7 de los 18 compuestos organosulfurados que contiene la planta poseen una gran potencia y actividad antifúngica contra diferentes tipos de hongos que afectan la piel de los animales, además de que la planta tiene una toxicidad baja-nula y efectividad en menor tiempo que los azoles usados para la terapéutica frente a dermatofitos.

Para finalizar, en la revisión también se apreció que el Anamú contiene gran eficacia vía tópica como ectoparasiticida ayudando a reducir en mayoría la población infectiva de ácaros y garrapatas, siendo un objetivo de estudio científico contra garrapatas de diferentes especies, demodicosis y escabiosis *in vivo*, teniendo en cuenta la gran problemática que estos ectoparásitos representan en la medicina animal, y la mayoría de estas afecciones mencionadas también representan un alto riesgo de zoonosis.

Conclusión

Los extractos elaborados con etanol al 70 % han logrado una elevada efectividad frente a las especies de bacterias y hongos evaluadas en estudios de actividad antimicrobiana de la planta anamú, siendo fundamental el secado de las hojas de la planta a elevadas temperaturas para la destrucción de las paredes celulares y así poder obtener los derivados con el potencial antimicrobiano; esta actividad de los extractos de *Petiveria alliacea* se debe a que a partir de algunos de los aminoácidos presentes en la planta se derivan los metabolitos con la acción fungicida, siendo los productos de degradación de (z) -tiobenzaldehído S- óxido y tiosulfatos (trisulfuro de bencilo, trisulfuro de hidroxietilo, bis (2-hidroxietil) trisulfuro y ácido bencilsulfínico) los que poseen mayor actividad antifúngica. El sulfóxido de s-bencilcisteína (petiveriin) también exhibe propiedades antifúngicas modestas, pero igualmente efectivas.

Lo anteriormente mencionado, deja especificado de estudios científicos previos los metabolitos importantes y necesarios a emplear en la creación de un nuevo medicamento para el tratamiento con alto potencial de doble acción antibacteriana y antifúngica, no solo frente a dermatofitosis, sino contra una gran variedad de hongos de difícil tratamiento médico en la clínica diaria de la medicina animal y posiblemente en la medicina humana.

Bibliografía

- Alberto., F. T. (2008). *Dermatitis En Perros Y Gatos Con Énfasis En El Diagnóstico De Enfermedades Parasitarias*. Universidad Nacional.
- Alicia., Z. S. (2001). *Actividad De Plantas Medicinales Contra Dermatofitos Y Su Uso Alternativo En Dermatofitosis De Tratamiento Tópico*. Universidad Autónoma De San Luis Potosí.
- Birchard, S., & Sherding, R. (1996). 1996. *Manual clínico de pequeñas especies*. D.F, México. Editorial McGraw Hill Interamericana.
- Bastos Silva João Paulo, Martins Do Nascimento Suellen Carolina, Hidemi Okabe Daniele, Godinho Pinto Ana Carla, Rodrigues De Oliveira Fábio, Portal Da Paixão Thiago, Souza Siqueira Maria Lúcia, Baetas Ana Cristina, de Andrade Marcieni Ataíde. *Antimicrobial and anticancer potencial of Petiveria alliacea L. (Herb to “Tame the Master”): A review*. Pharmacognosy Reviews. Official publication of phcog.net. ISSN: 0973-7847. Vol 12 / Issue 23 / January-June 2018. Pág, 88. www.phcogrev.com
- Batista Duharte Alexander, U. L. (2011). Efecto protector de *Petiveria alliacea L.* (Anamú) sobre la inmunosupresión inducida por 5-fluoruracilo en ratones Balb/c. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 10(3):*, 256 – 264.
- Benitez Contenido, D. J. (2018). *Diagnóstico De Dermatofitosis, Mediante Examen Directo Y Cultivo (Sabouraud), En Caninos Que Llegan Al Hospital Docente Veterinario César Augusto Guerrero De La Universidad Nacional De Loja*. Loja, Ecuador.
- Bezerra Gomes Patrícia, da Silva Oliveira Maria Mirele, Alves Nogueira Carlos Renato, Noronha Emmanuelle Coelho, Vasconcelos Carneiro Lyvia Maria, Sousa Bezerra José Noberto, Andrade Neto Manoel, Mendes Vasconcelos Silvania Maria, França Fonteles Marta Maria, Barros Viana Glauce Socorro, Florenço de SOUSA Francisca Clea. Study of

- Antinociceptive Effect of Isolated Fractions from *Petiveria alliacea* L. (tipi) in Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 28(1) 42—46 (2005). Vol. 28, No. 1. Pág, 42
- Carvajal Pinzón Alejandra Milena, V. T. (2017). *Algunas Dermatopatías De Origen Infeccioso En Perros: Revisión Sistemática De Literatura*. Villavicencio: Universidad Cooperativa De Colombia.
- Cifuentes María Claudia, C. D. (2009). *A fraction from Petiveria alliacea induces apoptosis via a mitochondria-dependent pathway and regulates HSP70 expression*. *Univ. Sci.* vol.14 no.2.
- Coelho Benevides Paulo José, M. Youngb Maria Claudia, M. Giesbrechta Astréa, F. Roquea Nídia, Bolzani Vanderlan da S. *Antifungal polysulphides from Petiveria alliacea L.* *Phytochemistry* 57 (2001) 743–747
- D. N. Carlottl, H. G. (2006). *El arte de los champús en dermatología canina y felina: estrategias de tratamiento y prevención*. *Vet. Peq. Anim.*, 26(1), 29 - 38.
- David, M. D., T., O. B., Armando, C. C., Ramón, S. L., & Eva., S. O. (s.f.). *Estudio por CG-EM de los componentes volátiles de las hojas de Petiveria alliacea L.* Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigacion.
- DENTONE Sandra, M. C. (2017). *Determinación in vitro de la actividad antimicótica del aceite de romero (Rosmarinus officinalis) sobre Microsporum canis*. *Rev. investig. vet. Perú* vol.28 no.1, 58-60.
- Enrique., N. R. (2013). *Micología Veterinaria*. Managua, Nicaragua. Universidad Nacional Agraria.
- Ettinger Stephen J., F. E. (2017). *Text Book of Veterinary Internal Medicine. Diseases of The Dog and of The Cat*. Eight Edition. ELSEVIER.
- E.H. Reinoso, F. R. (2017). Eficacia de la observación microscópica directa y el cultivo en el diagnóstico de las dermatofitosis caninas. *InVet Vol. 19 N° 1-2*, 7.

- European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. (2015). *Control de las micosis superficiales en perros y gatos*. España. GUÍA ESCCAP NO 2 (1ª Edición).
- Fenner., W. (1997). *Manual de diagnóstico rápido. Medicina veterinaria de pequeñas especies*. México.: 2da ed. Noriega Ed.
- Fernández Trejos, L. A. (2008). *Dermatitis en perros y gatos con énfasis en el diagnóstico de enfermedades parasitarias*. Universidad Nacional. 2008. Pág, 10.
- Filemón., C. C. (2016). *Micosis. Clínica De Los Bovinos I*. Universidad Nacional Autónoma De México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
- Fiorentino Susana, U. C. (2018). *La fitoterapia como fuente de medicamentos reguladores del metabolismo tumoral y activadores de la respuesta inmunitaria*. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat.* 42(163), 132-144.
- Fletes Arjona Víctor M., Soto Domínguez Adolfo, García Garza Rubén, Morán Martínez Javier, Benítez Valle Carlos, Castañeda Martínez Alfonso, Montalvo González Rubén, Becerra Verdín Eduardo M. *Alteraciones Morfológicas en el Tracto Respiratorio de Ratas Wistar Inducidas por Vapores de la Raíz de Hierba del Zorrillo (Petiveria alliacea) del Suroeste de México*. *Int. J. Morphol.* vol.31 no.1 Temuco mar. 2013
- Fraille Ocaña Cristeta, Z. I. (s.f.). *Dermatofitosis en animales de compañía: riesgo zoonótico*. Institute for International Cooperation in Animal Biologics. The Center for Food Security and Public Health. (2005). *Dermatofitosis: Tiña, Tinea, Dermatomicosis*. Ames, Iowa.
- García, J. Y. (1991). *Diagnóstico de las dermatofitosis en el perro y el gato*. *Clinica Veterinaria De Pequeños Animales. Volumen 11, Número 4. Octubre/diciembre.*, 220.
- García Rojas, M. J. (2007). *Identificación de compuestos organosulfurados y flavanas en raíz y hojas de Petiveria alliacea como los agentes activos de mayor potencial medicinal atribuido a esta planta*. Universidad De Iberoamérica.

- Gbeng Oke, D., Oluyemisi Oluranti O. *Antifungal, Antibacterial and Phytochemical Properties of Petiveria Alliacea Plant from Iwo, Nigeria. Chemistry Research Journal, 2019.*, Pág. 12.
- Gregorí Valdés Bárbara Susana. *Estructura y actividad de los antifúngicos. Revista Cubana de Farmacia. Rev Cubana Farm v.39 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2005*
- Dra. Zuluaga de Cadena Ángela. *Tratamiento de las micosis cutáneas. Pág, 2.*
- Gupta, M. (Editor). 1995. *270 Planta Medicinales Iberoamericanas*. Editorial. Editorial presencia. Bogotá, Colombia.
- Harvey, R., & Mckeever, P. (2001). *Manual Ilustrado de Enfermedades de la piel en perro y gato*. USA. Ediciones Grass. Pág. 132, 210-211.
- Illnait Ferrer, J. (2014). *Principales Referencias Etnomédicas Sobre El Anamú (petiveriaalliacea linn) y principios activos encontrados en la planta. Un acercamiento al tema. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 38, No. 1.*
- Illnait Zaragozı María T., Illnait Ferrer José, Blanco García Armando. *Efecto antifúngico de un extracto de Petiveria alliacea L. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 41, No. 1, pp. 79-82, 2010. Pág, 79*
- Institute for International Cooperation in Animal Biologics. 2005. Pag, 1.
- Isabel, M. F. (2016). *Cambios en transaminasas hepáticas inducidas por ketoconazol en tratamiento de dermatofitosis en canis familiaris, Trujillo, Perú.: Distrito De Trujillo. Universidad Privada Antenor Orrego Facultad De Ciencias Agrarias.*
- Judith., J. (2010). *Notes On Small Animal Dermatology*. Wiley-Blackwell.
- Josa Rodríguez Rodrigo, Q. A. (2017). *Diagnóstico De Hongos Dermatofitos En Perros Domésticos (Canis Lupus Familiaris) Que Reciben Atención Médica En Clínicas Veterinarias Del Municipio De San Salvador. Universidad de El Salvador. Clínica Veterinaria WAW-MIAW. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Agraria.*

- José., C. L. (2010). *Actividad Antimicrobiana In Vitro De Seis Plantas De Uso Medicinal Sobre Las Principales Cepas De Bacterias Y Hongos Que Afectan Piel Y Oído En Perros*. Guatemala: Universidad De San Carlos De Guatemala.
- Josué., R. V. (2017). *Dermatofitosis en macho canino de dos meses, de raza mestiza, atendido en*
- KIM Seokwon, K. R. (2006). Antibacterial and antifungal activity of sulfur-containing compounds from *Petiveria alliacea* L. *ELSEVIER. Volume 104, Issues 1–2, 8*, 188-1928.
- La lista de plantas (2013). Versión 1.1. Publicado en Internet; <http://www.theplantlist.org/> (consultado el 1 de enero).
- Lemus Rodriguez Z, G. P., & A., A. C. (2004). *La Tableta De Anamú: un medicamento herbario inmunoestimulante*. *MEDISAN*;8(3).
http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_3_04/san10304.htm.
- Leslie., T. (s.f.). *La riqueza de la selva tropical, Farmacia para el mundo*. Derechos de autor de 1996 para presentar por, Condado de Milam, Texas 77857.
- Lopes Martins R.AB, P. D. (2002). *The anti-Inflammatory and analgesic effects of a crude extract of Petiveria alliacea L. (Phytolaccaceae)*. *ELSEVIER. Phytomedicine. Volumen 9, Issue 3.*, 245-248.
- Lowell., A. (2008). *Atlas De Dermatología En Pequeños Animales*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires – República Argentina. Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
- Martínez Alvarado Lissette Vanessa. Mendoza Toruño Karla Mayela. *Monografía Para Optar Al Título De Licenciado Químcofarmacéutico*. Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua, Unan-León. Facultad De Ciencias Químicas. Abril. 2009. Pág, 29, 30.
- Márquez Fernández Susana Isabel, *Cambios En Transaminasas Hepáticas Inducidas Por Ketoconazol En Tratamiento De Dermatofitosis En Canis Familiaris*, Distrito De Trujillo. Universidad Privada Antenor.

- Orrego Facultad De Ciencias Agrarias. 2016. Trujillo, Perú. Pág, 12. Chávez López, J. J. (2010). *Actividad Antimicrobiana In Vitro De Seis Plantas De Uso Medicinal Sobre Las Principales Cepas De Bacterias Y Hongos Que Afectan Piel Y Oído En Perros*. Guatemala: Universidad De San Carlos De Guatemala.
- Martínez Pilar, M. M. (2003.). Estudio farmacognóstico, fitoquímico y microbiológico de la *Petiveria alliacea* Lin 1998. *Gaceta Médica Espirituana*. Vol.5, No.1.
- Matos, C., Madrid, I., Santin, R., Azambuja, R., Schuch, I., Meireles, M., & Cleff, M. (2012). Dermatite multifactorial em um canino. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Vol.64 no.6 Belo Horizonte.
- Ministerio de la protección social. (2008). *Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales*.
- Muller&Kirk's., C. M. (2012). *Small Animal Dermatology*. 7th Edition.
- Patel Anita, F. P. (2010). *Dermatología De Pequeños Animales. Soluciones Saunders En La Práctica Veterinaria*. Barcelona, España.
- Paterson, S. (2008). *Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat*. Second Edition. Blackwell Publishing.
- Ruben Perez Fernandez. *Farmacología veterinaria, texto de apoyo a la docencia. Facultad de ciencias veterinarias, departamento de ciencias clinicas*. Universidad de concepción. Mayo, 2010. Pág. 340, 341, 340.
- Pierre, J. (2011). *Clinical Handbook on Canine Dermatology*. Third Edition. Virbac S.A.
- Randle Mm, Riley Ck, Williams Lad, Watson CT. *A Systematic Review of the Traditional and Medicinal Uses of Petiveria alliacea L. In The Treatment of Chronic Diseases*. Volume 5, Issue 1 – 2018. Pág, 4.
- Rejas López, J. (2003). *Dermatopatías. Dermatología clínica veterinaria*.

- Rivas G, Ana María; Cardona-Castro, Nora. *Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos?* CES Medicina, vol. 23, núm. 1, enero-junio, 2009, pp. 61-76
Universidad CES Medellín, Colombia
- Rosado Aguilar J.A., A. C. (2010). *Acaricidal activity of extracts from *Petiveria alliacea* (Phytolaccaceae) against the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: ixodidae)*. ELSEVIER. Volume 168, Issues 3–4, 299 - 303.
- Santander Sandra Paola, U. C. (2009). *Influencia Del Tratamiento De *Petiveria Alliacea* En La expresión diferencial de genes en células tumorales*. Universitas Médica, vol. 50, núm. 3, 284-296.
- Sariego Frómata Sandra, M. M. (2015). *Determinación de metales, fenoles totales y flavonoides totales en extractos de las hojas de *Petiveria alliacea* L*. Revista CENIC Ciencias Químicas, Vol. 46., 155 - 163.
- Seokwon Kima, Roman Kubec a,b, Rabi A. Musah a. *Antibacterial and antifungal activity of sulfur-containing compounds from *Petiveria alliacea* L*. Department of Chemistry, State University of New York at Albany, 1400 Washington Avenue, Albany, NY 12222, USA b Department of Chemistry, University of South Bohemia, Ceské Budějovice, Czech Republic. Journal of Ethnopharmacology 104 (2006) 188–192.
- Smith KJ, W. M. (2001). *Trichophyton rubrum showing deep dermal invasion directly from the epidermis in immunosuppressed patients*. Br. J. Dermatol.
- Tomado de Tratado de Cooperación Amazónica (1995)
Uniagraria. *Investigación en el programa de Medicina Veterinaria*. 2018.
- Vander, A. (1974.). *Plantas Medicinales: las enfermedades y su tratamiento por las plantas*. Barcelona, España. Editorial y Librería Sintés, Ronda Universidad, N° 4, Barcelona-7. Nueva edición, 33.

Voisard JJ, W. F.-B. (1999). Dermatophytic granuloma caused by *Microsporum canis* in a heart-lung.

William Miller, Craig Griffin, Karen Campbell. (2012). *Small Animal Dermatology*. 7th Edition.

WM, L. V., ET, A., DB, C., F., G. P., & NOBLEM. (2016.). Estudo quantitativo da ocorrência de dermatopatias em cães e gatos atendidos no hospital veterinário – HVET/FIMCA. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 13, n. 3, p. 84-84.

[tp://www.cubadebate.cu/noticias/2010/04/05/tabletas-anamu-beneficiaran-pacientes-cancersida/#.XouKH4hKjIU](http://www.cubadebate.cu/noticias/2010/04/05/tabletas-anamu-beneficiaran-pacientes-cancersida/#.XouKH4hKjIU). Abril 5 de 2010.

Zuluaga de Cadena Dra. Ángela. *Tratamiento de lasa micosis cutáneas*. Pág, 2.

Veiga de Cabo, de la Fuente Díez Elena, Zimmerman Verdejo Marta. *Modelos De Estudios En Investigación Aplicada: Conceptos Y Criterios Para El Diseño*. Medicina y Seguridad del Trabajo. Versión On-line ISSN 1989-7790 versión impresa ISSN 0465-546X. Vol LIV N° 210: 81-88. 2008.