



**UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERIA EN**  
**ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGIA**  
**CARRERA DE INGENIERIA BIOQUÍMICA**



---

**Tema:** Análisis de las características fitoquímicas y propiedades farmacológicas del género *Hypericum* existente en la zona andina del Ecuador.

---

Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del Título de Ingeniero Bioquímico, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencias e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

**Autor:** Bryan Andrés Robalino Moreira

**Tutor:** BQF. Irvin Ricardo Tubón Usca. PhD.

**Ambato – Ecuador**

**Septiembre-2021**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

BQF. Irvin Ricardo Tubón Usca. PhD.

### **CERTIFICA:**

Que el presente trabajo de titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la Modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 29 de julio del 2021

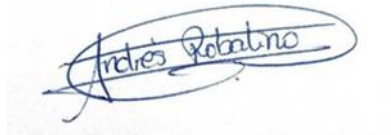
BQF. Irvin Ricardo Tubón Usca. PhD.

**C.I. 0604250357**

**TUTOR**

## DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Bryan Andrés Robalino Moreira, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniero Bioquímico son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.

A handwritten signature in blue ink, reading "Bryan Andrés Robalino Moreira", enclosed within a blue oval scribble.

Bryan Andrés Robalino Moreira  
C.I. 1805206826  
**AUTOR**

## **APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO**

Los suscritos Docentes calificadoros, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

**Para constancia firman:**

---

Presidente del Tribunal

Dra. Liliana Paulina Lalaleo Córdova, PhD.

---

Ing. Jorge Ramiro Haro Ortuño Ph.D.

C.I. 1707084982

---

M.Sc. Lander Vinicio Pérez Aldás

C.I. 1802706596

Ambato, 27 de agosto de 2021

## **DERECHOS DEL AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Trabajo de Titulación o parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este Trabajo dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

A handwritten signature in blue ink, reading "Bryan Andrés Robalino Moreira", enclosed within a blue oval scribble.

Bryan Andrés Robalino Moreira

C.I. 1805206826

**AUTOR**

## **DEDICATORIA**

A mis padres, por su amor incondicional,  
porque sin su apoyo esto no hubiera sido posible.

A mis hermanos, que siempre han estado para mí en cualquier situación.

A mi abuelito, quién constantemente me brindó afecto y palabras de aliento (vuela  
alto mi ayudantito).

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por darme salud y vida para alcanzar esta meta en mi vida.

A mis padres, Jorge Robalino y Asunción Moreira, gracias por todo su esfuerzo, amor y valentía, por apoyarme en los momentos de alegría y tristeza, por enseñarme a superar las adversidades de la vida.

A mis hermanos, Jorge y Mary, quienes siempre están presentes para apoyarme en cualquier situación.

A mi cuñada Erika y sobrinos Yordano y Allison, por brindarme su cariño y lealtad.

Agradezco a mis compañeras de aula y grandes amigas Daysi, Amada y Maritza, con quienes he compartido maravillosos momentos, los cuales los llevaré siempre presentes.

De manera muy especial agradezco a mi tutor BQF. Irvin Tubón, quien compartió sus conocimientos y fue mi guía en el desarrollo de este proyecto.

## ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD.....	iii
APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	iv
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiii
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Justificación .....	1
1.2 Antecedentes .....	2
1.2.1 Género <i>Hypericum</i> .....	2
1.2.2 Información botánica .....	3
1.2.2.1 <i>Hypericum aciculare</i> .....	3
1.2.2.2 <i>Hypericum lancioides</i> .....	4
1.2.2.3 <i>Hypericum laricifolium</i> .....	4
1.2.2.4 <i>Hypericum montanum</i> .....	5
1.2.2.5 <i>Hypericum silenoides</i> .....	6
1.2.2.6 <i>Hypericum strictum</i> , <i>Hypericum canadense</i> e <i>Hypericum sprucei</i> .....	7
1.3 OBJETIVOS.....	7
1.3.1 Objetivo General .....	7
1.3.2 Objetivos específicos .....	7
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>8</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>8</b>
2.1 Investigación bibliográfica .....	8
2.2. Bases de datos científicas .....	8
2.3 Figuras .....	9
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>10</b>
3.1 Composición fitoquímica .....	10
3.1.1 Metabolitos .....	10
3.1.2 Métodos de extracción de metabolitos en plantas .....	11
3.1.3 Extracción de metabolitos de plantas mediante solventes orgánicos .....	11
3.1.4 Metabolitos en <i>Hypericum</i> .....	11
3.1.5 Derivados antraquinónicos (Naftodiantronas).....	16



3.1.5.1 Hipercina.....	16
3.1.6 Floroglucinoles .....	18
3.1.6.1 Hiperforina.....	19
3.1.7 Flavonoides y Polifenoles .....	22
3.7.1 Quercetina.....	23
3.7.2 Hiperosido.....	23
3.7.3 Ácido clorogénico.....	23
3.2 Aplicaciones farmacéuticas .....	27
3.2.1 Usos tradicionales .....	27
3.2.2 Potencial antioxidante.....	31
3.2.2.1 <i>Hypericum perforatum</i> .....	31
3.2.2.2 <i>Hypericum laricifolium</i> .....	31
3.2.2.3 <i>Hypericum montanum</i> .....	31
3.2.2.4 <i>Hypericum silenoides</i> .....	32
3.2.2.5 <i>Hypericum lancioides</i> .....	32
3.2.3 Actividad hipoglucemiante .....	32
3.2.3.1 <i>Hypericum perforatum</i> .....	33
3.2.3.2 <i>Hypericum laricifolium</i> .....	33
3.2.3.3 <i>Hypericum silenoides</i> .....	34
3.2.4 Actividad anticancerígena.....	34
3.2.4.1 <i>Hypericum Perforatum</i> .....	35
3.2.4.2 <i>Hypericum laricifolium</i> .....	36
3.2.5 Actividad antidepresiva .....	36
3.2.5.1 <i>Hypericum perforatum</i> .....	37
3.2.5.2 <i>Hypericum laricifolium</i> e <i>Hypericum silenoides</i> .....	37
3.2.6 Actividad antimicrobiana.....	38
3.2.6.1 <i>Hypericum perforatum</i> .....	38
3.2.6.2 <i>Hypericum laricifolium</i> .....	39
3.2.6.3 <i>Hypericum montanum</i> .....	39
3.2.6.4 <i>Hypericum silenoides</i> .....	39
3.2.7 Actividad cardioprotectora .....	41
3.2.7.1 <i>Hypericum perforatum</i> .....	41
3.2.7.2 <i>Hypericum laricifolium</i> .....	41
3.2.7.3 <i>Hypericum montanum</i> .....	41

3.B Discusión .....	42
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
4.1 Conclusiones .....	43
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>45</b>
5.1 Bibliografía.....	45

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Composición química de las diferentes especies</i> .....	13
<b>Tabla 2.</b> Naftodiantronas aisladas de <i>Hypericum</i> andinas ecuatorianas .....	17
<b>Tabla 3.</b> Derivados de floroglucinol presentes en <i>Hypericum</i> spp. ....	19
<b>Tabla 4.</b> Flavonoides y polifenoles en <i>Hypericum</i> spp. ....	24
<b>Tabla 5.</b> Aplicaciones biológicas de las especies del género <i>Hypericum</i> (Parte 1) ..	28
<b>Tabla 6.</b> Aplicaciones biológicas de las especies del género <i>Hypericum</i> (Parte 2) ..	29

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Flor de <i>Hypericum aciculare</i> (Surez, 2021).....	3
<b>Figura 2.</b> <i>Hypericum lancioides</i> (Rodríguez-Echeverry and Leiton 2020).....	4
<b>Figura 3.</b> <i>Hypericum laricifolium</i> (Rodríguez-Echeverry and Leiton 2020).....	5
<b>Figura 4.</b> <i>Hypericum montanum</i> . ....	6
<b>Figura 5.</b> <i>Hypericum silenoides</i> (Callañaupa Prado 2017). ....	6
<b>Figura 6.</b> Estructuras de derivados antraquinónicos aislados de las especies del género <i>Hypericum</i> . ....	18
<b>Figura 7.</b> Estructuras de derivados de Floroglucinol aislados del género <i>Hypericum</i> . ....	22
<b>Figura 8.</b> Estructuras de flavonoides y polifenoles aislados del género <i>Hypericum</i> . ..	27
<b>Figura 9.</b> Efectos de los extractos acuosos de HS en el peso de las ratas (García-De La Cruz et al. 2013). ....	34
<b>Figura 10.</b> Citotoxicidad de: A) Dox en KYSE-30; B) Dox nanopartículas (NPs) en KYSE-30; C) HP extractos en KYSE-30; D) HP NPs en KYSE-30; E) Dox NPs en células normales; F) HP NPs en células normales (Amjadi et al. 2019).....	35

<b>Figura 11.</b> Colocalización de las tubulinas $\alpha / \beta$ y $\gamma$ después de 48 horas de tratamiento con (IC50= 1000 células) (Carraz et al. 2015).....	36
<b>Figura 12.</b> Zonas de inhibición en las diferentes cepas (Serrano-Niño et al. 2020).	39
<b>Figura 13.</b> Antibiogramas de extractos de <i>H. silenoides</i> frente a <i>Cutibacterium acnes</i> (Moy Diaz and Ortiz Arévalo 2020). .....	40

## RESUMEN

La medicina tradicional es considerada por la Organización Mundial de la Salud como un pilar fundamental en la salud de la comunidad. El género *Hypericum* pertenece a la familia Hypericaceae y está distribuido por todo el mundo con alrededor de 500 especies, entre las cuales la más estudiada es *H. perforatum*. En Ecuador se han registrado 8 especies de este género en la zona andina, estas son: *H. aciculare*, *H. canadense*, *H. lancioides*, *H. laricifolium*, *H. montanum*, *H. silenoides*, *H. sprucei* y *H. strictum*. El propósito de este estudio fue recolectar investigaciones sobre la composición fitoquímica y aplicaciones farmacéuticas de las especies del género *Hypericum* presentes en la zona andina del Ecuador. Se analizaron artículos y documentos relacionados con el tema planteado, publicados en bases de datos científicas, utilizando ciertos criterios de inclusión como publicaciones científicas realizadas en inglés y español a partir del año 2015. Se recopilaron 110 artículos de los cuales 86 fueron utilizados para la investigación.

En cuanto a la composición fitoquímica en este estudio se clasificaron en cuatro grupos como: derivados antraquinónicos, floroglucinoles, flavonoides y polifenoles. Estos compuestos son de gran importancia, ya que de ellos dependen las diferentes aplicaciones biológicas que se les atribuye a las especies de este género, por ejemplo, actividad antidepresiva que es la característica principal atribuida a *H. perforatum*, y la cual solo presenta *H. laricifolium* y *H. silenoides*. Dichas moléculas también son responsables de la actividad hipoglucemiante, antioxidante, cardioprotectora, anticancerígena, antimicrobiana, entre otras. No se encontró información relevante para este estudio de *H. canadense*, *H. sprucei* y *H. strictum*.

**Palabras clave:** Investigación bibliográfica, *Hypericum*, farmacología, plantas medicinales, metabolitos, Ecuador.

## ABSTRACT

Traditional medicine is considered by the World Health Organization as a fundamental pillar in the community's health. The genus *Hypericum* belongs to the *Hypericaceae* family and is distributed throughout the world with around 500 species, of which the most studied is *H. perforatum*. In Ecuador, 8 species of this genus have been registered in the Andean zone, these are: *H. aciculare*, *H. canadense*, *H. lancioides*, *H. laricifolium*, *H. montanum*, *H. silenoides*, *H. sprucei* y *H. strictum*. The purpose of this study was to collect research on the phytochemical composition and pharmaceutical applications of the species of the genus *Hypericum* present in the Andean zone of Ecuador. Articles and documents related to the proposed topic, published in scientific databases, were analyzed using certain inclusion criteria such as scientific publications made in English and Spanish since 2015. 110 articles were collected, of which 86 were used for this research.

Regarding the phytochemical composition in this study, they were classified into four groups as: anthraquinone derivatives, phloroglucinols, flavonoids and polyphenols. These compounds are very important, since the different biological applications attributed to the species of this genus depend on them, for example, antidepressant activity that is the main characteristic attributed to *H. perforatum*, and which only *H. laricifolium* and *H. silenoides* have. These molecules are also responsible for the hypoglycemic, antioxidant, cardioprotective, anticancer, antimicrobial activity, among others. No relevant information was found for this study on *H. canadense*, *H. sprucei*, and *H. strictum*.

**Keywords:** Bibliographic research, *Hypericum*, pharmacology, medicinal plants, metabolites, Ecuador.

## CAPÍTULO I

### ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

#### 1.1.1 Justificación

El ser humano a través de la historia ha utilizado las plantas como una herramienta principal para mejorar su salud, es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la medicina tradicional como un pilar fundamental para la provisión de atención primaria de salud hacia la comunidad (Gallegos-Zurita and Gallegos-Z 2017). Los tratamientos de sanación dependen de los Síndromes Vinculados a la Cultura (CBS por sus siglas en inglés), por ejemplo, en Latinoamérica se suelen utilizar remedios con plantas medicinales para diferentes afecciones como: “susto”, “espanto”, “empacho”, “nervios”, “mal aire”, entre otros (Pedraza-Alva et al. 2019).

Ecuador es reconocido como uno de los países que posee mayor riqueza en biodiversidad y conocimiento ancestral en cuanto al empleo de plantas medicinales, entre las especies más utilizadas para tratamientos de dolencias se encuentran: “guavíduca” (*Piper carpunya* Ruiz & Pav, “ajenjo” (*Artemisia absinthium*), “chaya” (*Cnidoscolus aconitifolius*), y “diente de león” (*Taraxacum officinale*). Estas especies han sido investigadas a nivel internacional para dar validez a su uso tradicional y así indagar posibles potencialidades biológicas (Jaramillo et al. 2016).

La mayoría de especies vegetales medicinales presentan en su composición alcaloides, polifenoles, saponinas y cianogénicos, con gran utilidad en el área farmacéutica. Los flavonoides son los compuestos de mayor interés, ya que contienen subgrupos como antocianinas, agentes reductores de grasas, ácidos fenólicos, etc., con propiedades anti-inflamatorias, antioxidantes y antiesposmáticas (Carlos Carmona-Hernandez et al. 2018).

El género *Hypericum* pertenece a la familia de las Hypericaceae (Marquínez-Casas, Mejía-Agudelo, and Marín-Loaiza 2019), y conforma uno de los 100 géneros de angiospermas más representativos del mundo (Plazas 2017). La especie más representativa de esta familia es *Hypericum perforatum* y contiene varios

principios activos, entre flavonoides, naftodiantronas, y derivados de floroglucinol (Chen et al. 2019). Posee actividades biológicas externas como internas, por ejemplo, se utilizan preparaciones oleosas de la planta para tratar quemaduras menores, inflamaciones de la piel, dolores musculares, entre otros. En cambio de manera interna es usado para terapias antidepresivas (ansiedad y depresión) (Oliveira et al. 2016a). El propósito de este estudio fue recolectar investigaciones sobre la composición fitoquímica y aplicaciones farmacéuticas de las especies del género *Hypericum* presentes en la zona andina del Ecuador, ya que en la actualidad no existen trabajos similares que agrupen información sobre las ocho especies existentes en el país.

## **1.2 Antecedentes**

### **1.2.1 Género *Hypericum***

El género *Hypericum* pertenece a la familia Hypericaceae y consta de alrededor de 500 especies distribuidas por todo el mundo, ya sea en zonas cálidas, subtropicales o territorios montañosos (Jiang et al. 2015). La región del mediterráneo es el lugar donde se encuentra la mayor diversidad de la familia Hypericaceae, en cambio, en Asia y América el número de ejemplares es limitado (Marrelli, Statti, and Conforti 2019). *Hypericum perforatum* es la especie más reconocida de este género, ha sido utilizada desde épocas ancestrales con fines medicinales como: cicatrización de heridas, propiedades antivirales y sedantes. En la actualidad sus extractos son empleados en el tratamiento de la depresión leve a moderada, por lo que se ha convertido en uno de los suplementos dietéticos más vendidos (Oliveira et al. 2016a).

En Ecuador se han registrado 8 especies de *Hypericum* distribuidas en la zona andina del país, desde los 2.500 hasta los 4.500 msnm, estas son : *H. aciculare*, *H. canadense*, *H. lancioides*, *H. laricifolium*, *H. montanum*, *H. silenoides*, *H. sprucei* y *H. strictum* (de la Torre et al. 2008), y se encuentran clasificadas de la siguiente manera:

**Reino:** Plantae

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Orden:** Malpighiales

**Familia:** Hypericaceae

**Género:** Hypericum

**Especie:** *aciculare*; *canadense*; *lancoides*; *laricifolium*; *montanum*; *silenoides*; *sprucei* y *strictum* (de la Torre et al. 2008).

## 1.2.2 Información botánica

### 1.2.2.1 *Hypericum aciculare*

Es un sufrútice, es decir, un tallo leñoso de color marrón-anaranjado de corta longitud que le da a la planta un aspecto de arbusto. Llega a medir desde 0.3 a 2 metros de altura. Contiene glándulas que presentan aceites esenciales e hipericinas en varias partes de la planta. Sus hojas crecen de forma opuesta o decusada y son ligeramente pecioladas. Presentan flores perfectas, de color amarillo-dorado, brillantes, con 5 pétalos y estambres formando un anillo continuo (Zapata et al. 2017). Esta especie ha sido utilizada de manera tradicional en infusiones para tratar heridas y forúnculos de animales (Paniagua-Zambrana and Bussmann 2020).



**Figura 1.** Flor de *Hypericum aciculare* (Surez, 2021)



### 1.2.2.2 *Hypericum lancioides*

Es una especie arbustiva nativa de los páramos de Ecuador, llega a medir hasta 1 metro de altura, presenta tallos erectos delgados en forma de cilindros (terete) y su corteza es fisurada. Sus inflorescencias se sitúan en las partes terminales y son de color amarillo. Resiste altas irradiaciones de calor, es decir, no se marchita fácilmente porque tiende a perder bajas cantidades de agua de sus estructuras. Por tal motivo, es empleada para reforestar zonas que han sido devastadas por algún factor, ya sea natural o por incidencia humana. Rodríguez-Echeverry and Leiton (2020) indican que se han utilizado varias especies de plantas, entre ellas *H. lancioides* para restaurar el páramo de Frailejones, obteniendo una reversión de la degradación de la flora. *H. lancioides* es una planta medicinal usada con fines terapéuticos como: efectos antidepresivos, propiedades antioxidantes, antimicrobianas y antivirales (Cp et al. 2018).



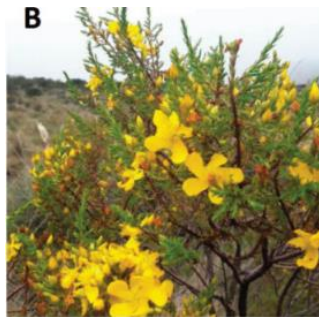
**Figura 2.** *Hypericum lancioides* (Rodríguez-Echeverry and Leiton 2020).

### 1.2.2.3 *Hypericum laricifolium*

Es una especie en forma de arbusto o árbol pequeño que mide desde 0.3 hasta 3 metros de altura, presenta ramas erguidas o extendidas de forma lateral, y su tallo es de color marrón negruzco (Paniagua-Zambrana and Bussmann 2020). Sus hojas están dispuestas de forma opuesta (decusadas) y casi unidas a la base. Posee inflorescencia de una o varias flores, estas tienen una coloración amarillo-dorada con cinco pétalos, cinco sépalos y cinco estambres que forman un anillo continuo

con anteras amarillas o en ciertos casos de color anaranjado. El tallo y la flor contienen tintes y aceites que poseen metabolitos como hipericina y quercetina. Carraz et al. (2015) realizaron investigaciones sobre los extractos de *H. laricifolium* y su actividad antiproliferativa en células hepatocelulares de carcinoma humano (Hep3B), logrando una disminución dependiente de la concentración de las células cancerígenas.

Los extractos alcohólicos con metanol de esta especie también han sido investigados para su uso como agentes antidiabéticos, es así como Guillen Quispe et al. (2017) analizaron alrededor de 30 especies de plantas con actividad inhibitoria *in vitro* de dos enzimas:  $\alpha$ -glucosidasa y aldosa reductasa, encargadas del metabolismo de carbohidratos, siendo *H. laricifolium* la especie que mayor porcentaje de inhibición obtuvo.



**Figura 3.** *Hypericum laricifolium* (Rodríguez-Echeverry and Leiton 2020).

#### **1.2.2.4 *Hypericum montanum***

*H. montanum* es una especie perenne en forma de arbusto que llega a medir hasta 90 cm de altura. Presentan hojas decusadas, de forma elíptica a ovada. Su inflorescencia contiene sépalos de 5 a 6 mm lanceolados y pétalos de color amarillo. Es una planta que florece entre los meses de mayo a agosto. Ha sido utilizada de diferentes formas en la medicina ancestral (de la Torre et al. 2008). Según estudios realizados por Napoli et al. (2018), esta especie no presenta hiperforinas, pero si contiene hipericina y actividad antioxidante.



**Figura 4.** *Hypericum montanum*.

#### **1.2.2.5 *Hypericum silenoides***

Es una hierba perenne que mide desde 8 a 60 cm de alto. Presenta hojas lanceoladas de hasta 3.5 cm de largo. En su inflorescencia contiene 3 estilos de 1 a 2 mm, 5 pétalos de color amarillo y sus semillas son de 0.5 a 0.8 mm de largo. Habita entre quebradas, arbustos, pajonales y laderas (Manuel, Ravelo, and Leon 2010). De manera ancestral se utilizan las infusiones para eliminar garrapatas y chinches en animales, así también, la raíz se usa para afecciones posparto (de la Torre et al. 2008). García-De La Cruz et al. (2013) reportaron el uso de extractos crudos de las partes aéreas de la planta en el tratamiento de la obesidad en ratas, observando una disminución del 24.6% del peso en comparación con el grupo control.



**Figura 5.** *Hypericum silenoides* (Callañaupa Prado 2017).

### **1.2.2.6 *Hypericum strictum*, *Hypericum canadense* e *Hypericum sprucei***

No se ha encontrado información científica sobre la composición fitoquímica o aplicaciones biológicas de estas tres especies. de la Torre et al. (2008) señalan que *H. canadense* y *H. strictum* son utilizadas para reforestar páramos y se encuentra en ciertas localidades de Loja. En cambio, *H. sprucei* es usada para diversas afecciones y habita en áreas de Tungurahua.

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 Objetivo General**

Analizar las características fitoquímicas y propiedades farmacológicas del género *Hypericum* existente en la zona andina del Ecuador.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Recopilar información sobre las especies del género *Hypericum* en el Ecuador.

Analizar las características fitoquímicas y aplicaciones farmacéuticas de las diferentes especies.

Comparar la composición química, características y propiedades de las diferentes especies frente a *Hypericum perforatum*.

## CAPÍTULO II

### METODOLOGÍA

#### 2.1 Investigación bibliográfica

La metodología empleada en este trabajo trata específicamente sobre una investigación bibliográfica o revisión sistémica en la cual se describen las características principales de estudios previos realizados sobre las especies del género *Hypericum* existentes en la zona andina ecuatoriana, así como de la especie principal de estudio a nivel mundial *Hypericum perforatum*, sus características fitoquímicas y aplicaciones farmacéuticas. Se utilizaron diversas herramientas de búsqueda y fuentes de información de diferentes bases de datos científicas disponibles.

#### 2.2. Bases de datos científicas

La búsqueda sistemática se realizó usando bases de datos que contenían bibliografía relacionada con el tema de estudio, como: Science Direct, Pubmed, Scopus, REDALYC, Google académico, Word Intelligente Property Organization (WIPO), Espacenet, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Springer, The plant list.

Se utilizó el gestor de bibliografías MENDELEY para vincular los documentos obtenidos con la investigación.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos científicos: Publicaciones en inglés y español realizadas a partir del año 2015, que contengan las palabras clave: *Hipérico*, *Hypericum laricifolium*, *hypericum perforatum*, hipericina, hiperforina, flavonoides, naftodiantronas, floroglucinol.
- Artículos que se encuentren en bases científicas y contengan información relacionada con el tema planteado.

Fueron excluidas aquellas publicaciones o artículos que no cumplieron con las características antes mencionadas.

Un total de 110 artículos fueron analizados, de los cuales solamente 86 fueron utilizados para la presente revisión. La selección se realizó de acuerdo a los objetivos planteados, es decir, se obtuvo información sobre las especies del género *Hypericum* presentes en la zona andina del Ecuador. Posteriormente, se buscaron estudios que contengan datos sobre botánica de las variedades encontradas anteriormente, y finalmente se recopiló investigaciones inherentes con el objetivo principal de la investigación, en otras palabras, características fitoquímicas, aplicaciones farmacéuticas, usos y propiedades de los ejemplares analizados.

### **2.3 Figuras**

Para los gráficos de las estructuras químicas se utilizó la plataforma virtual “Chemdraw”, con la cual se elaboraron las diferentes figuras como naftodiantronas, floroglucinoles y sus derivados, flavonoides y polifenoles.

## **CAPÍTULO III**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **3.1 Composición fitoquímica**

La fitoquímica es el estudio de los compuestos químicos que forman parte de las estructuras de la planta como: raíz, tallo, hojas, flores, frutos o semillas (Flores et al., 2014). Estos compuestos desempeñan diversas funciones, por ejemplo, pigmentación, color, sabor, aroma, etc. Además, son conocidos por tener amplia actividad biológica, por ejemplo, estimulación del sistema inmune, propiedades anticancerígenas, potencial antioxidante, actividad antimicrobiana, modulación de enzimas de desintoxicación, entre otras (Saxena et al. 2013).

##### **3.1.1 Metabolitos**

Las plantas contienen numerosos compuestos considerados “metabolitos primarios” que le permiten crecer y desarrollarse, entre los cuales se encuentran: carbohidratos (como producto de la fotosíntesis), ácidos grasos, clorofilas, intermediarios metabólicos, entre otros (Verde-Star, García-González, and Rivas-Morales 2016). Otros compuestos, en cambio, considerados como “metabolitos secundarios” se sintetizan en cantidades variables en la planta, y no son esenciales para la misma, ya que no intervienen de manera directa en su metabolismo, o al menos se sabe que funcionan a modo de protección contra depredadores o agentes patógenos externos, en respuesta al daño de algún tejido, o en la emisión de señales como medio de comunicación con microorganismos simbiotes. Estos compuestos corresponden a diferentes grupos como: aceites esenciales, flavonoides, glucósidos, mucílagos, quinonas, saponinas, fenoles, taninos, etc. (Verdecia et al. 2021).

### **3.1.2 Métodos de extracción de metabolitos en plantas**

Existen diferentes métodos de extracción de dichos componentes, por ejemplo, extracción con fluidos supercríticos, extracción Soxhlet, maceraciones, extracción por microondas, arrastre de vapor de agua, solventes orgánicos, etc. Este último depende de la estructura química de los compuestos que se desean extraer, es decir, la cantidad de sus grupos OH y su posición, el peso molecular, así también de factores como: la polaridad del solvente empleado, relación masa-solvente, tiempo de contacto, temperatura, concentración de solvente, entre otros (Soto-García and Rosales-Castro 2016).

### **3.1.3 Extracción de metabolitos de plantas mediante solventes orgánicos**

Los solventes orgánicos son hidrocarburos que se encuentran en estado líquido o gaseoso en el ambiente, son muy volátiles y liposolubles (Palma et al. 2015). Por lo general se emplean varios solventes, porque así dependiendo de la afinidad que presente con cada compuesto o metabolito, este será arrastrado por el solvente cuando ambos entren en contacto. Ciertos estudios señalan que cuando se realiza una extracción de metabolitos mediante etanol, se consigue una actividad antimicrobiana significativa (Aleem 2020).

### **3.1.4 Metabolitos en *Hypericum***

La mayoría de especies del género *Hypericum* poseen una amplia variedad de metabolitos con diversas actividades biológicas. Dichos compuestos presentan diferentes propiedades como: antidepresivas, antivirales, antiinflamatorias, antimicrobianas, espasmolíticas, entre otras. Estos metabolitos se encuentran presentes en las partes aéreas, en estructuras de secreción, por ejemplo, órganos reproductivos y vegetativos (Marquínez-Casas et al. 2019). Los compuestos de mayor interés gracias a sus propiedades timolépticas (fármacos que modifican el estado de ánimo de manera favorable) son hipericina e hiperforina, cuya



concentración se ve influenciada dependiendo del nivel de desarrollo de la planta y la especie en cuestión (Cirak et al. 2016).

En esta investigación se han tomado en cuenta los compuestos de mayor relevancia, es decir, aquellos con los cuales se han realizado estudios farmacológicos, como: derivados antraquinónicos (naftodiantronas), floroglucinoles, flavonoides y polifenoles. Así, en la tabla 1 se muestra la composición química de *Hypericum perforatum* y de las especies del género *Hypericum* presentes en la zona andina ecuatoriana de las que se ha encontrado información.

**Tabla 1.** Composición química de las diferentes especies

Especie	Compuestos			Parte utilizada de la planta	Tipo de extracción		Referencias
	Naftodiantronas	Floroglucinoles	Flavonoides y polifenoles		Solventes	Método	
<i>H. perforatum</i>	+	+	+	Puntas florales secas	Metanol, acetato de etilo y agua	Cromatografía en contracorriente de alta velocidad.	(Cai et al. 2015)
<i>H. aciculare</i>	NF	+	NF	Partes aéreas florales	n-hexano acetona	Baño ultrasónico Maceración	(Ccana-Ccpatinta et al. 2018)
<i>H. canadense</i>	NF	NF	NF	---	---	---	---

<i>H. lancioides</i>	+	NF	+	Hojas y tallo	Hexano, Dicloro metano Acetato de etilo	Maceración	(Armijos et al. 2018)
<i>H. laricifolium</i>	+	+	+	Partes aéreas en florecimiento	Etanol al 96%, metanol y n-hexano	Maceración	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
<i>H. montanum</i>	+	-	+	Puntas florales secas	Etanol	Maceración agitando	(Napoli et al. 2018) (Kusari et al. 2009)
<i>H. silenoides</i>	-	+	+	Partes aéreas en florecimiento	Etanol al 96% y metanol	Maceración	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
<i>H. sprucei</i>	NF	NF	NF	---	---	---	---

<i>H. strictum</i>	NF	NF	NF	---	---	---	---
--------------------	----	----	----	-----	-----	-----	-----

---

Información de la composición fitoquímica: “+” está presente; “-“está ausente; “NF” no se ha encontrado información.

Como se observa en la tabla 1, de las 8 especies presentes en la zona andina del Ecuador, tan solo se han realizado estudios de la composición fitoquímica de cinco especies: *H. laricifolium*, *H. montanum*, *H. silenoides*, *H. aciculare* y *H. lancioides*.

A continuación, se detallan los distintos metabolitos secundarios y las estructuras presentes en cada uno de los miembros del género *Hypericum* reportados en literatura hasta el momento.

### **3.1.5 Derivados antraquinónicos (Naftodiantronas)**

Son compuestos típicos aislados del género *Hypericum*, clasificados como: hipericina, pseudohipericina, protopseudohipericina y protohipericina (Kucharíková et al. 2016). De entre dichas moléculas la más estudiada es la hipericina.

#### **3.1.5.1 Hipericina**

La hipericina es un cromóforo natural que forma parte de la composición de algunas especies del género *Hypericum*, siendo la principal *Hypericum perforatum*, pero también se han reportado estudios donde se ha encontrado este compuesto en algunos basidiomicetos (Jendželovská et al. 2016). En las últimas décadas la hipericina ha sido estudiada debido a sus grandes efectos farmacológicos, entre sus propiedades se puede encontrar actividad antimicrobiana, antidepresiva, antiviral, pero sobre todo es un potente fotosensibilizador natural, por este motivo, puede ser utilizado en terapias fotodinámicas conocidas como TFD (por sus siglas en inglés) de diversas patologías oncológicas (Kessel 2020).

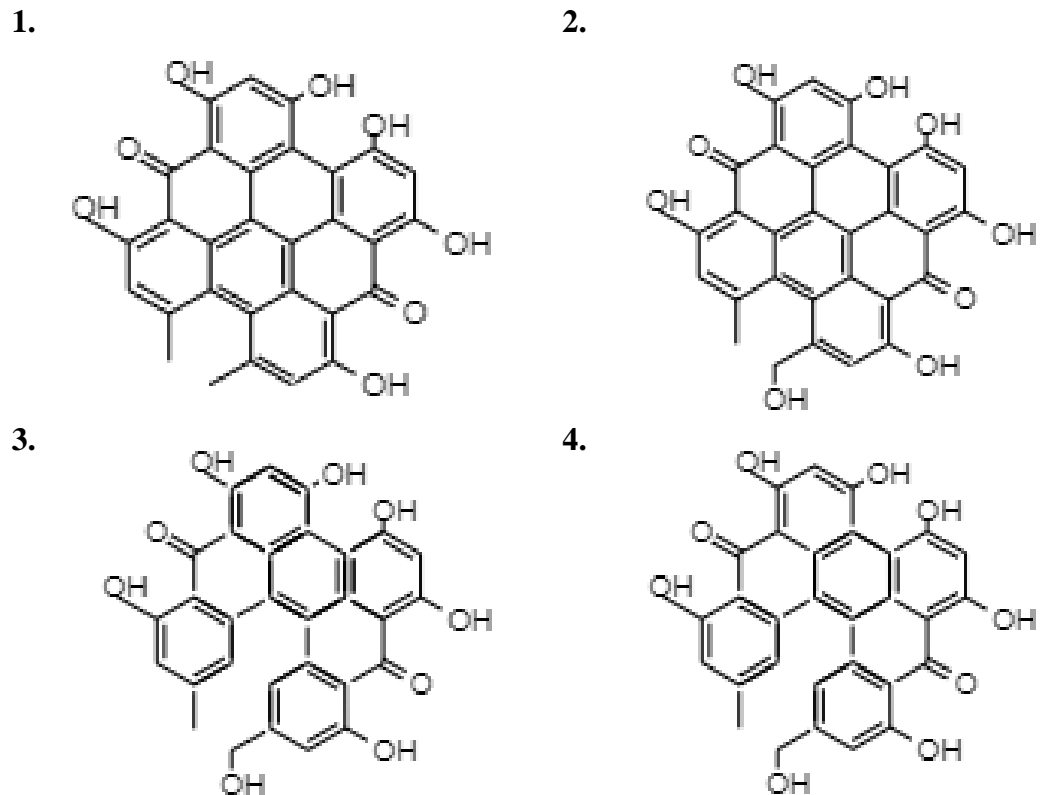
En la tabla 2 se observa que *Hypericum montanum* es la única especie que presenta una composición similar a *H. perforatum* en lo que concierne a derivados antraquinónicos. En cambio, *H. laricifolium* únicamente contiene hipericina en bajas concentraciones, es por ello que en algunos estudios se la menciona como un

componente traza (Ccana-Ccapatinta et al.2014). Hasta el momento no se ha reportado en la literatura la presencia de naftodiantronas en *H. silenoides*.

**Tabla 2.** Naftodiantronas aisladas de *Hypericum andinas ecuatorianas*

No.	Compuesto químico	Especie	Concentración g * kg <sup>-1</sup> planta seca	Referencias
1	Hipericina	<i>H.</i> <i>perforatum</i>	3.69	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. montanum</i>	1.42	(Napoli et al. 2018)
		<i>H.</i> <i>laricifolium</i>	+	(Ccana- Ccapatinta et al. 2014)
		<i>H. lancioides</i>	+	(Armijos et al. 2018)
2	Pseudohipericina	<i>H.</i> <i>perforatum</i>	5.14	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. montanum</i>	1.30	
3	Protopseudohipericina	<i>H.</i> <i>perforatum</i>	3.04	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. montanum</i>	3.09	
4	Protohipericina	<i>H.</i> <i>perforatum</i>	1.50	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. montanum</i>	0.91	

“+”, Presencia.



(Pradeep, Kachlicki, and Franklin 2020)

**Figura 6.** Estructuras de derivados antraquinónicos aislados de las especies del género *Hypericum*.

### 3.1.6 Floroglucinoles

Los floroglucinoles son metabolitos secundarios que se encuentran presentes en varias especies de plantas. Corresponden a uno de los tres bencenotrioles isométricos. Los floroglucinoles de mayor interés son la hiperforina y adiperforina, aisladas de la hierba de San Juan (*H. perforatum*). Se pueden clasificar de varias formas, pero para este estudio se han agrupado de la siguiente manera: derivados de floroglucinol, derivados de hiperforina y acilfloroglucinoles (Zhao, Liu, and Wang 2015).

### 3.1.6.1 Hiperforina

Es un derivado de acilfloroglucinol, presenta una estructura enjaulada, es poco estable cuando se expone a la luz y al oxígeno, por dicho motivo, este compuesto fue descuidado durante mucho tiempo como componente farmacológico relevante (Beerhues 2006). Esta molécula tiene propiedades antioxidantes potenciales, por lo que es ampliamente utilizada en tratamientos médicos, por ejemplo, (Ševčovičova et al. 2015) utilizaron hipericina y aristoforina (derivado de hipericina) contra la oxidación de plásmidos de ADN por Fe<sup>2+</sup>, logrando una protección efectiva, gracias a que dichos compuestos tienen propiedades quelantes.

**Tabla 3.** Derivados de floroglucinol presentes en *Hypericum* spp.

No.	Compuesto químico	Especie	Concentración	Referencias
<b>Derivados de floroglucinol</b>				
1	Hiperforina	<i>H. perforatum</i>	40.97 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. laricifolium</i>	+	(Ccana-Capatinta et al. 2014)
		<i>H. silenoides</i>	+	
<b>Derivados de hiperforina</b>				
2	Adhyperforin	<i>H. perforatum</i>	4.68 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Çirak et al. 2015) (Napoli et al. 2018)
<b>Acilfloroglucinoles</b>				
3	Hiperlaricifolin A	<i>H. laricifolium</i>	+	(Ccana-Capatinta and Von Poser 2015)
4	Hiperlaricifolin B	<i>H. laricifolium</i>	+	



5	Uliginosin B	<i>H. laricifolium</i>	$\frac{0.13\% \text{ mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
		<i>H. silenoides</i>	$\frac{0.17\% \text{ mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$	
		<i>H. aciculare</i>	+	(Ccana-Ccapatinta et al. 2018)
6	Isouliginosin B	<i>H. laricifolium</i>	$\frac{0.04\% \text{ mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
		<i>H. silenoides</i>	$\frac{0.02\% \text{ mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$	
		<i>H. aciculare</i>	+	(Ccana-Ccapatinta et al. 2018)
7	Hyperbrasilol B	<i>H. laricifolium</i>	$\frac{0.03\% \text{ mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)

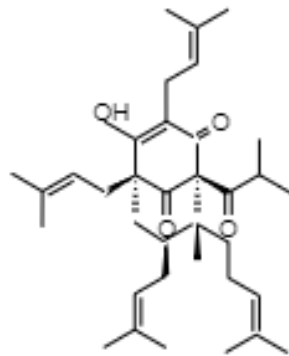
---

“+”, Presente.

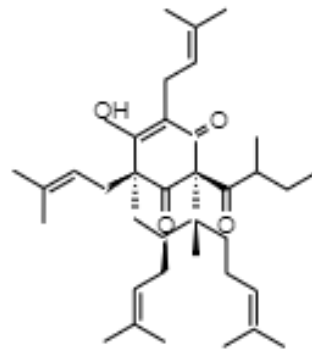
En la tabla 3 se observa que *H. perforatum* posee una gran concentración de hiperforina a comparación de *H. laricifolium* y *H. silenoides*, de las cuales solo se ha reportado su presencia mediante técnicas cromatográficas clásicas (Ccana-Ccapatinta et al. 2014). En el caso de la adiperforina únicamente existen estudios que indican de su presencia en *H. perforatum* o en otras especies de la familia Hypericaceae (Çirak et al. 2015), mas no se han encontrado investigaciones que demuestren que alguna especie de este género de la zona andina ecuatoriana exhiba adiperforina en su composición.

En el caso de Hiperlaricifolin A y B, se ha reportado su presencia solo en *H. laricifolium*. En cambio, uliginosina B e isouliginosina B están presentes en *H. laricifolium*, *H. silenoides* y *H. aciculare*. Estos compuestos han demostrado efectos antidepresivos, actuando de forma diferente a los fármacos antidepresivos clásicos (Stein et al. 2016). Las moléculas de hiperbrasilol B solo se exhiben en *H. laricifolium*. Hasta el momento no se reporta derivados de floroglucinol en *H. montanum* (Napoli et al. 2018).

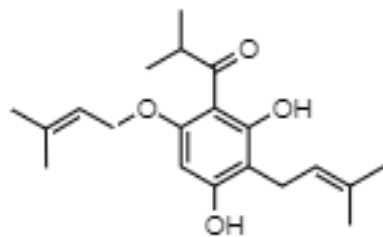
1.



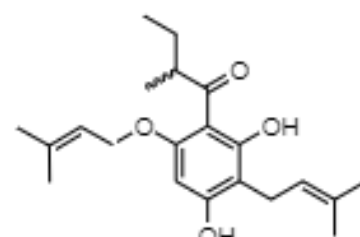
2.



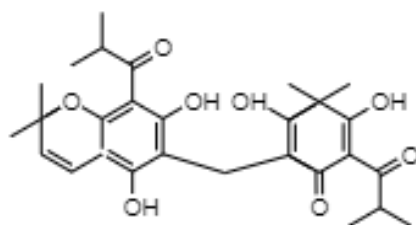
3.



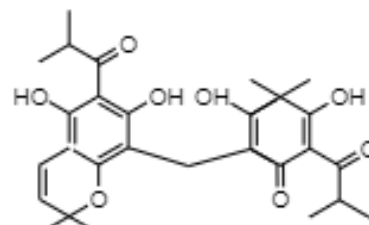
4.



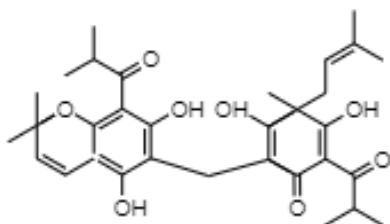
5.



6.



7.



(Dagnino et al. 2015)

**Figura 7.** Estructuras de derivados de Floroglucinol aislados del género *Hypericum*.

### 3.1.7 Flavonoides y Polifenoles

Son compuestos fenólicos producidos como metabolitos secundarios en las plantas y están estructurados básicamente por un esqueleto de difenilpirano ( $C_6 - C_3 - C_6$ ). En dicho esqueleto se producen miles de sustituciones, como consecuencia, se generan varias clases de flavonoides, por ejemplo, favonoles, flavanoles, flavononas, antocianidinas, chalconas, entre otros (Duarte and Pérez-Vizcaíno 2015). Este grupo de moléculas se encargan del desarrollo y el correcto funcionamiento de las plantas. En los últimos años se ha incrementado el estudio de los flavonoides, ya que tienen grandes beneficios en la salud humana. Varios estudios han demostrado su efectividad en el tratamiento de enfermedades como cáncer, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares (Vásquez 2015).

A través de los años se han realizado estudios de la composición fitoquímica de algunas especies de *Hypericum*, dando como resultado la presencia de principales flavonoides como (Hiperósido, isoquercitrina, quercetina y rutina), y polifenoles como (ácido clorogénico, caféico y cumaroilquínico) (Sun et al. 2019).

### **3.7.1 Quercetina**

Es un flavonoide polifenólico natural que se encuentra presente en frutas y vegetales, además, también forma parte de la composición de ciertas plantas medicinales como *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, y *Sambucus canadensis* (Li et al. 2016). Presenta grandes beneficios para la salud tanto física como mental, pero su propiedad principal es su efecto antioxidante. A través de varios estudios se ha demostrado que es útil en la prevención de cáncer, tiene actividad antialérgica, antiinflamatoria y antiviral (Rauf et al. 2018).

### **3.7.2 Hiperosido**

Es un tipo de flavonoide, un derivado natural de la quercetina producido por *Hypericum perforatum*. Su estructura es muy similar a la quercetina, a excepción de que este presenta un grupo galactósido unido por un enlace O-glicosídico. Es bioactivo en lo que respecta a sus propiedades antioxidantes, además, reduce los niveles de colesterol e inhibe el crecimiento de ciertos parásitos, etc. (Hwang et al. 2018). También presenta actividad antidepresiva, ya que aumenta los niveles de serotonina, y tiene efecto protector contra el estrés oxidativo, es decir, equilibra la presencia de radicales libres y antioxidantes en el cuerpo (Park et al. 2016).

### **3.7.3 Ácido clorogénico**

Es un polifenol resultante de la unión de un éster de ácido cafeico con ácido quínico. Su nombre es ácido cafeoilquínico, pero a menudo se lo denomina como ácido clorogénico (N et al. 2017). Es uno de los compuestos que se encuentra con mayor disponibilidad en los alimentos, por ejemplo, el café y el té. Posee efectos antiinflamatorios y antioxidantes, además, existe evidencia de que estos compuestos tienen la capacidad de afectar al metabolismo de lípidos y azúcares en trastornos metabólicos genéticos (Naveed et al. 2018). En varios estudios se ha demostrado que también tienen propiedades hepatoprotectoras, logrando proteger

a los animales de daños ocasionados por liposacáridos u otros factores (Shi et al. 2013).

En la tabla 4 se observa que los flavonoides que se encuentran en las cuatro especies son quercetina e hiperósido, este último es propio de las especies del género *Hypericum*, con ciertas excepciones. En esta investigación se han analizado varios estudios que presentan resultados en diferentes magnitudes de concentración, por tal motivo, no se realiza una comparación sobre que especie contiene mayor cantidad de flavonoides o polifenoles.

De las especies que se encuentran en la zona andina ecuatoriana solo *H. montanum* exhibe ácido cumaroilquínico y rutina. En cambio *H. laricifolium* contiene isoquercitrina y ácido cafeico. En el caso de *H. lancioides* solo se ha encontrado un estudio en donde se expresa como contenido de compuestos fenólicos totales (Armijos et al. 2018). No se han hallado investigaciones que muestren la presencia de ácido clorogénico, cafeico y cumaroilquínico en *H. silenoides*.

**Tabla 4.** Flavonoides y polifenoles en *Hypericum* spp.

No.	Compuesto químico	Especie	Concentración	Referencias
<b>Flavonoides</b>				
1	Hiperósido	<i>H. perforatum</i>	4.34 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Sekeroglu et al. 2017)
		<i>H. montanum</i>	2,99 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. laricifolium</i>	7.03% ( $\frac{\text{mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$ )	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
		<i>H. silenoides</i>	8.11% ( $\frac{\text{mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}$ )	
2	Quercetina	<i>H. perforatum</i>	0.3 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Cecchini et al. 2007)
		<i>H. montanum</i>	0.34 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Napoli et al. 2018)

		<i>H. laricifolium</i>	0.73% $\left(\frac{\text{mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}\right)$	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
		<i>H. silenoides</i>	0.71% $\left(\frac{\text{mg comp.}}{100 \text{ mg plan.seca}}\right)$	(Ccana-Ccapatinta et al. 2014)
3	Isoquercetina	<i>H. perforatum</i>	1.87 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	(Napoli et al. 2018)
		<i>H. montanum</i>	0.97 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	
		<i>H. laricifolium</i>	0,715 % $\left(\frac{\text{peso.}}{\text{peso plan .seca}}\right)$	(Barros et al. 2013)
4	Rutina	<i>H. perforatum</i>	9.23 $\left(\frac{\text{mg.}}{\text{g plant .seca}}\right)$	(Cecchini et al. 2007)
		<i>H. montanum</i>	0.24 $\left(\frac{\text{mg.}}{\text{g plant .seca}}\right)$	
		<b>Polifenoles</b>		
5	Ácido clorogénico	<i>H. perforatum</i>	1.27 $\left(\frac{\text{mg.}}{\text{g plant .seca}}\right)$	(Çirak et al. 2015)
		<i>H. montanum</i>	0.66 $\left(\frac{\text{mg.}}{\text{g plant .seca}}\right)$	
		<i>H. laricifolium</i>	t	(Guillen Quispe et al. 2017b)
6	Ácido cafeico	<i>H. laricifolium</i>	+	(Guillen Quispe et al. 2017b) (Rusalepp et al. 2017)
		<i>H. perforatum</i>	+	
7	Ácido cumaroilquínico	<i>H. perforatum</i>	0.05 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	
		<i>H. montanum</i>	0.02 g * kg <sup>-1</sup> planta seca	

Polifenoles  
totales

*H. lancioides*

48.8 ± 2.9  
mg GAE / g Ext

(Napoli et al.  
2018)

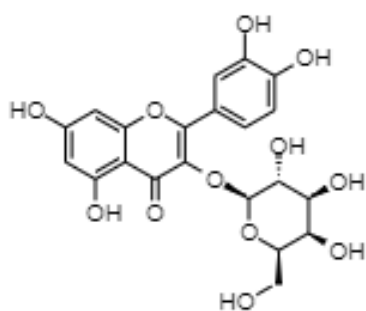
(Armijos et al.  
2018)

---

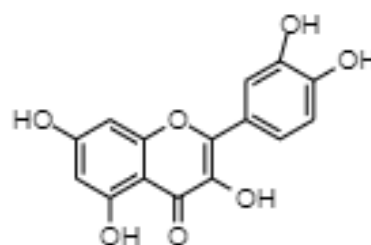
“+”, Presencia. “t”, trazas.

“GAE”, miligramos de equivalente de ácido gálico por g de extracto

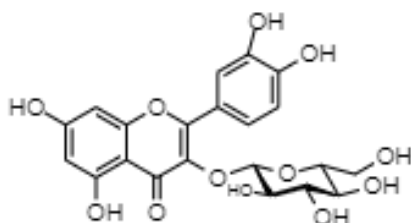
1.



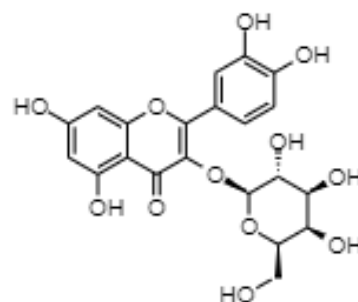
2.



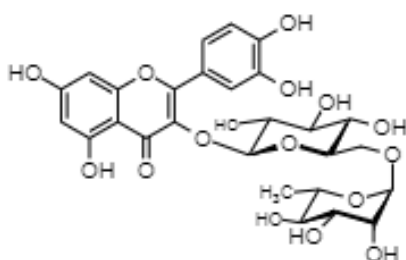
3.



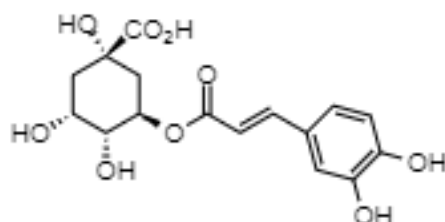
4.



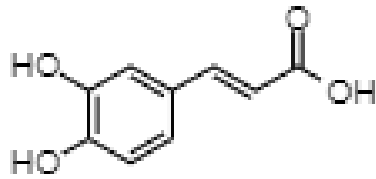
5.



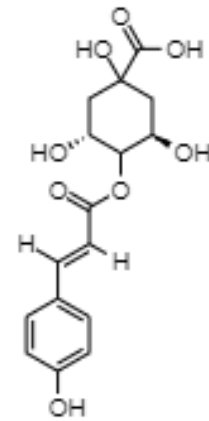
6.



7.



8.



**Figura 8.** Estructuras de flavonoides y polifenoles aislados del género *Hypericum*.

### 3.2 Aplicaciones farmacéuticas

#### 3.2.1 Usos tradicionales

*Hypericum perforatum* o también conocida como la hierba de San Juan ha sido utilizada a través del tiempo como una planta medicinal usada tanto de manera interna como externa. Los ancestros la utilizaban para curar heridas, inflamaciones de la piel, dolores musculares, entre otras afecciones. En la actualidad es usada en tratamientos contra la ansiedad y en casos de depresión moderada (Oliveira et al. 2016).

En Ecuador *H. laricifolium* es denominado “romerillo”. En ciertas localidades de Pichincha es utilizado por su alto contenido en quercetina, la cual actúa como un potencial antibiótico, en cambio, en varios lugares de Loja se preparan infusiones de la planta para tratar el frío. En algunas comunidades de Cotopaxi, Tungurahua, Cañar y Chimborazo se hierven las hojas para realizar baños postparto y para tratar la gripe (Paniagua-Zambrana and Bussmann 2020). Las comunidades del Carchi utilizan infusiones de *H. aciculare* para el tratamiento de heridas y forúnculos de animales. *H. silenoides* es consumida para el tratamiento de diarrea y disentería (Bussmann, 2015).



**Tabla 5.** Aplicaciones biológicas de las especies del género *Hypericum* (Parte 1)

Especie	Aplicación biológica								
	Antioxidante			Hipoglucemiante			Anticancerígena		
	Resultado	Tipo de ensayo	Concentración (IC50)	Resultado	Tipo de ensayo	Concentración	Resultado	Tipo de ensayo	Concentración (IC50)
<i>H. perforatum</i>	+	<i>In vitro</i>	0.61 ± 0.02 mg·mL <sup>-1</sup> (DPPH)	+	<i>in vivo</i>	100 y 200 mg/kg/día	+	<i>in vitro</i>	0.92–0.94 mg/mL
<i>H. laricifolium</i>	+	<i>In vitro</i>	55.6 ± 2.4 y 62.3 ± 2.0 µg·L <sup>-1</sup> (DPPH)	+	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	500 µg / ml (α-para Glucosidas a) y 10 µg / ml (para Aldosa Reductasa)	+	<i>in vitro</i>	20 a 50 mg/mL
<i>H. montanum</i>	+	<i>In vitro</i>	---	NF	---	---	NF	---	---

<i>H. silenoides</i>	+	<i>In vitro</i>	54,53 μg·mL-1	+	<i>in vivo</i>	100 mg/kg (extractos acuosos)	NF	---	---
<i>H. lancioides</i>	+	<i>In vitro</i>	250 μg·mL-1 (ABTS)	NF	---	---	NF	---	---

**Tabla 6.** Aplicaciones biológicas de las especies del género *Hypericum* (Parte 2)

Especie	Aplicación biológica								
	Antidepresiva			Antimicrobiana			Cardioprotectora		
	Resultado	Tipo de ensayo	Concentración	Resultado	Tipo de ensayo	Concentración	Resultado	Tipo de ensayo	Concentración
<i>H. perforatum</i>	+	<i>in vivo</i>	Tres tabletas de 0.990 mg por día	+	<i>in vitro</i>	20 y 300 μL de infusión	+	<i>in vivo</i>	22.9 ± 1.0 g/día (infusión)

<i>H. laricifolium</i>	+	<i>in vivo</i>	250 mg/kg	+	<i>in vitro</i>	MIC50 > 1000 µg/ml	+	<i>in vivo</i>	---
<i>H. montanum</i>	NF	---	---	+	<i>in vitro</i>	MIC50= 250-500 µg/ml	+	<i>in vivo</i>	47 ± 1.1 mg/dL
<i>H. silenoides</i>	+	<i>in vivo</i>	500 mg/kg	+	<i>in vitro</i>	250mg/m L de extracto	NF	---	---
<i>H. lancioides</i>	NF	---	---	NF	---	---	NF	---	---

---

“+”, positivo; “NF”, no se ha encontrado información

### **3.2.2 Potencial antioxidante**

#### **3.2.2.1 *Hypericum perforatum***

La actividad antioxidante de *H. perforatum* fue calculada empleando un espectrofotómetro, mediante un método colorimétrico. Se utilizó un extracto hidroalcohólico al 1% (una alícuota de una solución de 1 g de polvo de hierba seca en 10 mL de solución de etanol al 70%). Se evaluó dicha actividad utilizando dos ensayos: el DPPH (2,2-difenilpicrilhidrazilo) y el ABTS, estos métodos se basan en la conversión del antiguo radical a su forma reducida, por tal motivo, mientras menos muestra se agregue a la solución para disminuir a la mitad la coloración de la muestra original, mayor será su actividad antioxidante. Los extractos de *H. perforatum* para el ensayo DPPH dieron como resultado  $0.61 \pm 0.02 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  , y para ABTS  $0.50 \pm 0.02 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , en consecuencia para este estudio se demostró que esta especie al igual que *Ginkgo biloba* fueron las que mayor poder antioxidante presentaron de entre 10 ejemplares analizados (Leite et al. 2018).

#### **3.2.2.2 *Hypericum laricifolium***

En la investigación realizada por Tamariz-Angeles, Olivera-Gonzales, and Santillán-Torres (2018), Los resultados de la actividad antioxidante mediante el ensayo de barrido DPPH mostraron que *H. laricifolium* de entre 28 especies es la que mayor poder antioxidante presenta con ( $55.6 \pm 2.4$  y  $62.3 \pm 2.0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ), estos valores fueron expresados como IC50, que significa la concentración del extracto para inhibir el 50% del DPPH. Esta conclusión hace que dicha planta sea prometedora para varios estudios a futuro.

#### **3.2.2.3 *Hypericum montanum***

Para determinar la actividad antioxidante de *H. montanum* según Napoli et al. (2018), se utilizaron tres ensayos: Receptor de Fc-Gamma (FCR), Reacción de transferencia de un solo electrón (ET) e inhibición del radical DPPH. Los

resultados de dicha investigación indicaron que *H. montanum* posee una actividad modesta en comparación a *H. perforatum* (1.42 y 2.72 mmol TE/g extracto seco) respectivamente en el ensayo DPPH, en donde TE (6-ácido hidroxil-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico) fue usado como un control positivo. Estos resultados se deben a que *H. montanum* no posee derivados de floroglucinol como se muestra en la tabla 3 (Derivados de floroglucinol presentes en *Hypericum* spp.), pero si contiene flavonoides y polifenoles como el ácido cafeoilquínico, el cual es un metabolito secundario que proporciona resistencia microbiana y protección contra la radiación UV (Tošović et al. 2017).

#### **3.2.2.4 *Hypericum silenoides***

En el caso de *H. silenoides*, La investigación realizada por Moy Diaz y Ortiz Arévalo (2020), señala que se analizaron por el método de ensayo DPPH, diferentes partes de la planta como: raíz, tallo, hojas, flores y como control positivo se utilizó Trolox. La mayor actividad antioxidante se presentó en los extractos de las hojas logrando un IC50 de 54,53  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , seguido de la parte aérea floral en la cual se obtuvo 57, 05  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . EL gran poder antioxidante de esta especie se debe a que posee hiperforina y otros derivados de floroglucinol, además, contiene flavonoides que aumentan la capacidad reducir radicales libres (Bridi, Meirelles, and von Poser 2018).

#### **3.2.2.5 *Hypericum lancioides***

Los ensayos de actividades inhibitorias de DPPH y ABTS con extractos de *H. lancioides* dieron como resultado para IC50 (250  $\mu\text{g}$  extract/mL) en el caso de ABTS utilizando como solvente acetato de etilo. En cambio, para DPPH se utilizaron (>1000  $\mu\text{g}$  extract/mL) IC50 (Armijos et al. 2018).

### **3.2.3 Actividad hipoglucemiante**

La diabetes mellitus es una enfermedad que se produce por los bajos niveles de insulina en el organismo, o el incremento de la resistencia hacia la misma. A

medida que la persona va envejeciendo, este problema va prevaleciendo y mientras el tiempo avanza la enfermedad va siendo más marcada (Gómez-Huelgas et al. 2018). Varios estudios han demostrado que el aumento de la adiposidad visceral es una de las responsables de este fenómeno, ya que produce varias anormalidades metabólicas, inflamatorias, protrombóticas, etc. Por lo cual se aumenta el riesgo de padecer diabetes (Hernández et al. 2017).

### **3.2.3.1 *Hypericum perforatum***

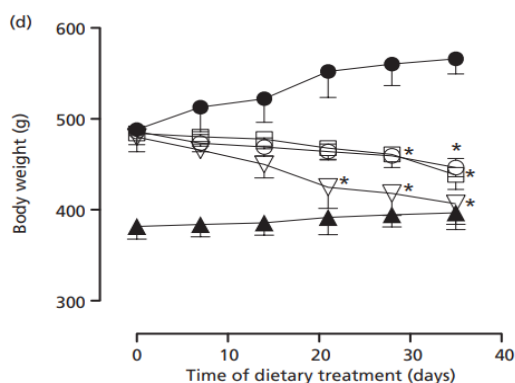
*Hypericum perforatum* (HP) ha sido utilizado en la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes mellitus. Abd El Motteleb and Abd El Aleem (2017) realizaron un estudio *in vivo* del efecto de la glicazida y HP sobre la glucosa sérica y los niveles de insulina en ratas, logrando un aumento significativo de insulina sérica en un 116,2 y 200%, al utilizar dosis de HP a 100 y 200 mg/kg/día.

### **3.2.3.2 *Hypericum laricifolium***

Para la especie *Hypericum laricifolium* (HL), Guillen Quispe et al. (2017) realizaron investigaciones utilizando extractos de 30 plantas medicinales de Perú, para inhibir las enzimas  $\alpha$ -Glucosidasa (*in vitro*) y Aldosa Reductasa (AR) (*in vivo*). Los resultados mostraron que HL fue el mejor espécimen al utilizar extractos de disolventes polares (MeOH al 70%) en concentraciones de 500  $\mu\text{g} / \text{ml}$  para  $\alpha$ -Glucosidasa y 10  $\mu\text{g} / \text{ml}$  para AR. Se logró una tasa de inhibición para  $\alpha$ -Glucosidasa del 92,36% (IC50 igual a 56,6  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), siendo un valor más alto que acarbosa (55,82%) utilizada como control positivo. En el caso de AR se obtuvo una inhibición del 64,51% (IC50 igual a 3,3  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), presentando un efecto menor que de la quercetina (83,7%; control positivo).

### 3.2.3.3 *Hypericum silenoides*

García-De La Cruz et al. (2013) obtuvieron extractos de *H. silenoides* (HS) utilizando diferentes solventes, los cuales fueron diclorometano, hexano, metanol y agua, para el análisis de un estudio *in vivo* con dos grupos de ratas de laboratorio. A un grupo (CF) les suministraron una dieta rica en azúcares, grasas saturadas, harinas y alimentos procesados, en cambio, el otro grupo (S) tuvo una dieta estándar. Con los extractos de HS con diclorometano y hexano las ratas presentaban diarrea y tuvieron muertes prematuras, en cambio, con los extractos de metanol no se observaron resultados estadísticamente significativos. Los mejores resultados se presentaron con los extractos acuosos de HS a una dosis de 100 mg/kg, logrando una disminución en los niveles de glucosa del (52.-75.5%) en el grupo CF. En este estudio se hizo una relación de concentración de glúcidos con el peso corporal.



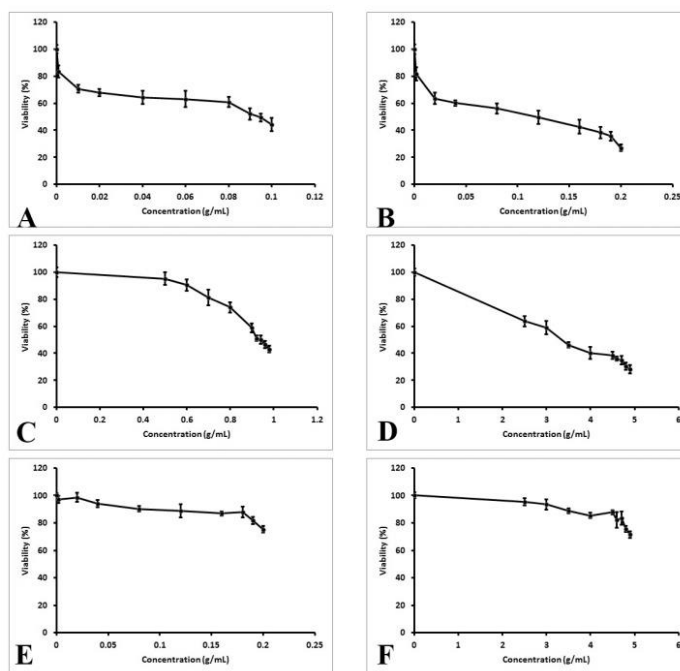
**Figura 9.** Efectos de los extractos acuosos de HS en el peso de las ratas (García-De La Cruz et al. 2013).

### 3.2.4 Actividad anticancerígena

El cáncer es una enfermedad en donde existe una multiplicación desmesurada de células anormales, provocando una acumulación de tumores. En consecuencia, se producen lesiones de tejidos que no pueden ser reparados o superados por células normales (Malek et al. 2013).

### 3.2.4.1 *Hypericum Perforatum*

Existen varias investigaciones que se realizan continuamente para poder encontrar tratamientos que ayuden a superar los diferentes tipos de cáncer que existen. Por ejemplo, Amjadi et al. (2019) sintetizaron nanopartículas de entre 100 a 400 nm de extractos de *Hypericum perforatum* (HP) y usaron dexorubicina (Dox) como control. También utilizaron dos líneas celulares: células de carcinoma de células escamosas de esófago humano (KYSE-30) y células normales. En general todos los tratamientos tuvieron efectividad después de 24 horas, el recuento de la línea celular KYSE-30 mediante un lector de placas ELISA se redujo un 73% utilizando Dox y 71.8% usando HP, en cambio, la línea celular normal se vio afectada <29% en concentraciones inferiores a IC50, y <17% en concentraciones superiores a IC50. Esto es un indicador de que las nanopartículas empleadas tienen un efecto eficaz y selectivo solo contra las células cancerígenas.



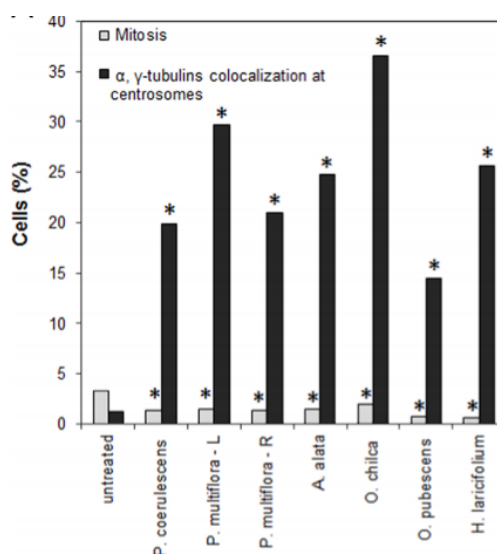
**Figura 10.** Citotoxicidad de: A) Dox en KYSE-30; B) Dox nanopartículas (NPs) en KYSE-30; C) HP extractos en KYSE-30; D) HP NPs en KYSE-30; E) Dox NPs en células normales; F) HP NPs en células normales (Amjadi et al. 2019).



### 3.2.4.2 *Hypericum laricifolium*

Carraz et al. (2015) realizaron extractos etanólicos de 61 especies de plantas medicinales de Perú, para después evaporar el solvente y obtener extractos secos. Los extractos de *H. laricifolium* (HL) produjeron una reducción drástica en la producción de ATP induciendo una actividad antiproliferativa de células de carcinoma hepatocelular humano Hep3B, pero exhibió un IC50 ligeramente más alto de 20 a 50 mg/mL, en comparación con las 6 especies con mayor efectividad con IC50 de 9,5 a 29 mg/mL.

Se observó que los extractos de HL conjuntamente con otras 5 especies conducen a una colocación anormal de las tubulinas  $\alpha / \beta$  y  $\gamma$  (heterodímeros que se ensamblan para formar microtúbulos, y estos a su vez actúan en la división celular) en los centrosomas de las células Hep3B en interfase. Esto significa que puede ser un mecanismo de inhibición específica en las células Hep3B.



**Figura 11.** Colocalización de las tubulinas  $\alpha / \beta$  y  $\gamma$  después de 48 horas de tratamiento con (IC50= 1000 células) (Carraz et al. 2015).

### 3.2.5 Actividad antidepresiva

La depresión es un trastorno mental común y frecuente, debilitante y potencialmente letal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que se

calcula alrededor de 300 millones de personas en el mundo que padecen de depresión. Puede llegar a causar sufrimiento y perturbar las actividades diarias, en casos extremos incluso puede llevar a la muerte (Stringaris 2017).

### **3.2.5.1 *Hypericum perforatum***

Para determinar la efectividad de la capacidad antidepresiva de esta especie, Ramalhette et al. (2016) realizaron extractos de las partes aéreas con metanol frío en la oscuridad. Para el estudio se incorporaron controles positivos como (fluoxetina) y también un antidepresivo (imipramina). Se aplicaron dos test *in vivo*: la prueba de natación forzada (FST) y la prueba de suspensión de cola (TST). Los resultados indicaron que no se obtuvo una actividad antidepresiva estadísticamente considerable, esto puede deberse a que HP al contener varios compuestos como: derivados antraquinónicos, derivados de floroglucinol, flavonoides y polifenoles, pudieron realizar interferencia en la actividad antidepresiva analizada en ratones.

En otra investigación elaborada por Eatemadnia et al. (2019) se analizaron los síntomas posmenopáusicos y depresión en 70 mujeres. Las mujeres tratadas con HP a la cuarta semana de tratamiento mostraron menos sofocos que el grupo control ( $2.51 \pm 0.85$  vs.  $4 \pm 0.86$ ). En la semana 6 y 8 el 62,9% del grupo con HP estaba libre de sofocos, en comparación al grupo control con tan solo el 2,9%. Además, el 80% de las mujeres tratadas con HP no presentaron cuadros de depresión, y el 20% experimentó una leve depresión.

### **3.2.5.2 *Hypericum laricifolium* e *Hypericum silenoides***

Con estas dos especies Ccana-Ccapatinta et al. (2014) aplicaron el ensayo de la prueba de natación forzada en ratones. Para HL se obtuvo un valor de actividad de 30.94% a una dosis de 250 mg/kg, y para HS un valor de actividad de 53.52% a una dosis de 500 mg/kg. En los grupos que recibieron los extractos de HL se observaron curvas de dosis-respuesta en forma de U, de igual manera en otros estudios se observan las mismas curvas en forma de U cuando se aplica *Hypericum*

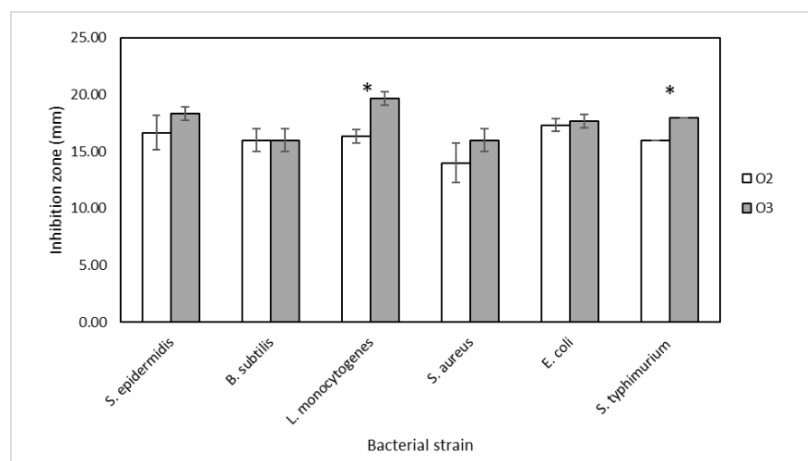
*perforatum* como antidepresivo, lo que indica que HL es eficaz en el tratamiento de la depresión.

### **3.2.6 Actividad antimicrobiana**

#### **3.2.6.1 *Hypericum perforatum***

Con el fin de determinar la actividad antimicrobiana de *H. perforatum* Süntar et al. (2016) utilizaron extractos con etanol y agua de las partes aéreas de HP contra cepas de *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus plantarum* y *Enterococcus faecalis*. Los resultados indicaron que los extractos acuosos presentan mayor efectividad, logrando una concentración de inhibición de IC50= 20.08; 7.60; 24.90; 20.08, para *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. plantarum* y *E. faecalis* respectivamente.

Serrano-Niño et al. (2020) analizaron la biosíntesis de nanopartículas de oro usando HP. Como precursor del oro de utilizó trihidratado de cloruro de oro (III) con extractos de HP obtenidos comercialmente. Además, se usaron cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y *Lysteria monocytogenes*. Se aplicaron tres tratamientos en donde los mejores resultados se obtuvieron con O2 (Oro= 4.56 mM; HP infusión= 20 µL; tamaño de partícula= 81.56±1.18 nm) y O3 (Oro= 5 mM; HP infusión= 300 µL; tamaño de partícula= 410.80±8.53nm), logrando zonas de inhibición de alrededor de 14 mm.



**Figura 12.** Zonas de inhibición en las diferentes cepas (Serrano-Niño et al. 2020).

### 3.2.6.2 *Hypericum laricifolium*

Para determinar la actividad antifúngica, Tocci et al. (2018) realizaron extractos metanólicos de siete plantas incluida HL. También, hicieron uso de tres cepas de hongos: *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albican* y *Candida parapsilosis*. Los resultados indicaron que HL necesita un MIC50 > 1000 µg/ml para inhibir a *S. cerevisiae*, *C. albican*, sin embargo, con *C. parapsilosis* fue necesario 750 µg/ml.

### 3.2.6.3 *Hypericum montanum*

Tocci, Perenzoni, et al. (2018) Analizaron la actividad antifúngica de varios extractos de plantas medicinales, entre ellas HM. Para los ensayos se utilizaron diversas especies de *Candida*. Los extractos de HM solo fueron efectivos para inhibir el crecimiento de *C. albicans* MIC50= 250-500 µg/ml, y *C. lusitaniae* 125 µg/ml.

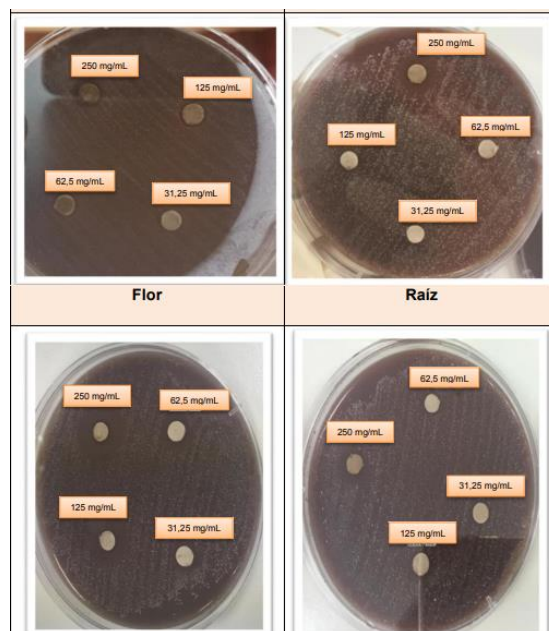
### 3.2.6.4 *Hypericum silenoides*

La leishmaniasis son un grupo de diversas enfermedades causadas por alrededor de 20 protozoarios del género *Leishmania*, que se divide en tres grupo: leishmaniasis cutánea autocurativa (CL), leishmaniasis mucocutánea mutilante

(LCM) y leishmaniasis visceral (LV) la cual hasta puede llegar a ser mortal (Hailu, Dagne, and Boelaert 2016).

Dagnino et al. (2015) realizaron extractos con n-hexano de las partes aéreas florales de varias especies de *Hypericum*, entre ellas HS. Se utilizaron dichos extractos para inhibir el crecimiento de *Leishmania amazonensis* aislados de los ganglios linfáticos poplíteos de ratones. Los resultados mostraron que HS no presenta una alta eficacia contra *L. amazonensis*, pero sugiere que se realicen más estudios para la inhibición de diversos parásitos causantes de enfermedades infecciosas como malaria, filariasis etc., ya que a sus abundantes componentes fitoquímicos.

En otras investigaciones realizadas para determinar la actividad antimicrobiana de HS, Moy Diaz y Ortiz Arévalo (2020) analizaron la efectividad de los extractos de la raíz, tallo, hojas y flores de HS frente a *Cutibacterium acnes*, logrando el mayor diámetro halo de inhibición (35,37 mm) en el tratamiento 4 (Flores) al usar 250mg/mL de extracto.



**Figura 13.** Antibiogramas de extractos de *H. silenoides* frente a *Cutibacterium acnes* (Moy Diaz and Ortiz Arévalo 2020).

### **3.2.7 Actividad cardioprotectora**

#### **3.2.7.1 *Hypericum perforatum***

Hernández-Saavedra et al. (2016) evaluaron *in vivo* un extracto hidroalcohólico de HP en ratas que fueron alimentadas con una dieta alta en grasas. Los resultados indicaron que hubo una reducción en comparación con el grupo control obteniendo: colesterol total (18.7-27.7%), lipoproteínas de baja densidad (37.6-48.6%), triglicéridos (39.7-45.1%). Estos datos señalan que los extractos lograron modular las lipoproteínas séricas y los lípidos totales, indicando su potencial en la prevención de riesgos cardiovasculares.

#### **3.2.7.2 *Hypericum laricifolium***

El-Seedi et al. (2017) señalan que se realizaron análisis sobre la composición química de HL, logrando identificar la presencia de ácido ferúlico. En varios estudios *in vivo* se han obtenido resultados en los que el ácido ferúlico actúa retrasando la aparición de contracciones ventriculares prematuras, taquicardia, y paros cardíacos en cobayas (Mancuso y Santangelo 2014).

#### **3.2.7.3 *Hypericum montanum***

En las investigaciones realizadas *in vivo* por García-De La Cruz et al. (2013), se determinó que proporcionando extractos acuosos de HS a un grupo de ratas, se lograba disminuir los niveles de colesterol total y triglicéridos ( $47 \pm 1.1$  mg/dL y  $61.3 \pm 8.7$  mg/dL) respectivamente. Estos resultados son favorables, ya que la obesidad, la acumulación de grasa en las arterias, los niveles altos de triglicéridos etc. Son factores que provocan fallas en el funcionamiento del sistema cardiovascular, ocasionando infartos (Guadalupe Sánchez-Arias et al. 2016).

### 3. Discusión

Mediante el análisis bibliográfico se determinó la principal composición fitoquímica tanto de las especies del género *Hypericum* presentes en Ecuador, así como de la especie modelo *Hypericum perforatum*. Según los reportes en literatura hasta el momento *H. laricifolium* es la única especie andina que contiene los grupos químicos principales de este género, como: naftodiantronas, floriglucinoles, flavonoides y polifenoles. Además, posee derivados de acilfloriglucinol como Laricifolin A y B, los cuales son de gran interés para investigaciones futuras en aplicaciones farmacéuticas.

En cuanto a las aplicaciones biológicas, la actividad antidepresiva por la cual es conocido el género *Hypericum*, tan solo la presentan *H. laricifolium* y *H. silenoides*, esto se debe a que en su composición contienen floriglucinoles, principalmente la hiperforina (tabla 3), la cual es una molécula que ha sido estudiada ampliamente y en varias investigaciones se ha demostrado su alta eficiencia en el tratamiento de cuadros leves de depresión y ansiedad. Como se observa en la tabla 5, *H. laricifolium* y *H. silenoides* conjuntamente con *H. montanum* poseen diferentes actividades como: hipoglucemiantes, anticancerígenas, antimicrobianas, entre otras. Una de las aplicaciones más analizadas es la actividad antioxidante, producto de su contenido rico en flavonoides y polifenoles (tabla 4), por ejemplo, la quercetina y su derivado el hiperósido, que son metabolitos secundarios que tienen una amplia aplicación en la industria farmacéutica, cosmética, alimenticia, etc. (González Minero et al. 2017). La información presentada valida varios de los conocimientos ancestrales que se han venido siendo aplicados en diversas comunidades en el país desde hace mucho tiempo.

En relación con las especies de las cuales no se ha encontrado información sobre su composición fitoquímica o aplicaciones biológicas, sería recomendable que se realicen estudios de estas plantas, esto generaría varios campos de investigación en el país, aprovechando los recursos naturales que este provee.

## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES

#### 4.1 Conclusiones

El género *Hypericum* pertenece a la familia Hypericaceae, cuenta con alrededor de 500 especies a nivel global y habita entre los 2.500 a 4.500 msnm, por lo tanto, en Ecuador se localiza en la zona andina. En total se han descrito ocho especies en el país: *H. aciculare*, *H. laricifolium*, *H. lancioides*, *H. montanum*, *H. silenoides*, *H. sprucei*, *H. canadense* y *H. strictum*. No se ha encontrado información sobre la composición fitoquímica o aplicaciones farmacéuticas de *H. strictum*, *H. canadense* y *H. sprucei*, por tal motivo, tan solo se ha indicado su distribución en el territorio del país y ciertas aplicaciones que han sido realizadas de manera tradicional.

La presente investigación se realizó mediante un análisis bibliográfico en diversas bases de datos científicas sobre las características fitoquímicas de las diferentes especies del género *Hypericum* presente en la zona andina ecuatoriana. Dichos compuestos se mencionaron según la importancia en la actividad biológica, es así como se clasificaron en cuatro grandes grupos: derivados antraquinónicos (naftodiantronas), de los cuales la más importante es la hipericina debido a su capacidad antidepresiva y antimicrobiana; derivados de floroglucinol, con su mayor exponente la hiperforina y su influencia sobre los neurotransmisores, inhibiendo la acción de ciertas enzimas que capturan la dopamina, noradrenalina etc., en el caso de *Hypericum laricifolium* se identificaron compuestos específicos de esa especie: Hiperlaricifolin A y B; también flavonoides que exhiben una alta actividad antioxidante y son usados en el tratamiento de enfermedades oncológicas; y por último los polifenoles, los cuales al igual que los flavonoides contienen un elevado poder antioxidante. Se evidenció que *H. silenoides* no contiene derivados antraquinónicos, mientras que, *H. montanum* carece de derivados de floroglucinol. Las especies de las cuales se obtuvo información presentan una



composición química similar a la planta modelo de la familia Hypericaceae (*Hypericum perforatum*).

*Hypericum perforatum* es la especie más estudiada del género *Hypericum* a nivel mundial, por tal motivo, se comparó la composición fitoquímica y las aplicaciones biológicas con esta especie. En lo que respecta a derivados antraquinónicos *H. montanum* es la única que presenta los cuatro compuestos (hipericina, protohipericina, pseudohipericina y protopseudohipericina) al igual que HP, aunque en menor concentración. *H. laricifolium* exhibe una composición similar en cuanto a derivados de floroglucinol, a pesar de que no contiene adiperforina. En relación con los flavonoides y polifenoles, las tres especies analizadas comprenden ciertos compuestos iguales a *H. perforatum*. Las aplicaciones farmacéuticas de las especies analizadas son similares a HP, ya que son destinadas a fines antioxidantes, anticancerígenos, hipoglucemiantes, antidepresivos, antimicrobianos y cardioprotectores, pero tienen una menor efectividad.

## CAPÍTULO V

### BIBLIOGRAFÍA

#### 5.1 Bibliografía

- Abd El Motteleb, Dalia M., and Dalia I. Abd El Aleem. 2017. “Renoprotective Effect of Hypericum Perforatum against Diabetic Nephropathy in Rats: Insights in the Underlying Mechanisms.” *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 44(4):509–21. doi: 10.1111/1440-1681.12729.
- Aleem, Mohd. 2020. “Anti-Inflammatory and Anti-Microbial Potential of Plumbago Zeylanica L.: A Review.” *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 10(5-s):229–35. doi: 10.22270/jddt.v10i5-s.4445.
- Amjadi, Issa, Mohammad Mohajeri, Andrei Borisov, and Motahare-Sadat Hosseini. 2019. “Antiproliferative Effects of Free and Encapsulated Hypericum Perforatum L. Extract and Its Potential Interaction with Doxorubicin for Esophageal Squamous Cell Carcinoma.” *Journal of Pharmacopuncture* 22(2):102. doi: 10.3831/KPI.2019.22.013.
- AP, Dagnino, Barros FM, Ccana-Ccapatinta GV, Prophiro JS, Poser GL, and Romão PR. 2015. “Leishmanicidal Activity of Lipophilic Extracts of Some Hypericum Species.” *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 22(1):71–76. doi: 10.1016/J.PHYMED.2014.10.004.
- Armijos, Chabaco, Meneses Ma, Guamán-Balcázar Mc, M. Cuenca, and A. Suárez. 2018. “Antioxidant Properties of Medicinal Plants Used in the Southern Ecuador.” *Undefined*.
- Barros, Francisco M. C., Gari V. Ccana-Ccapatinta, Gabriela C. Meirelles, Jéssica M. Nunes, Simone T. Cargnin, Satchie Sakamoto, Sergio Bordignon, Carla Del Carpio, Sara L. Crockett, and Gilsane L. Von Poser. 2013. “Determination of Phenolic Compounds in Flowers of Hypericum Species Native to South Brazil and Peruvian Páramos.” *Plant Systematics and Evolution* 299(10):1865–72. doi: 10.1007/S00606-013-0842-6.
- Beerhues, Ludger. 2006. “Hyperforin.” *Phytochemistry* 67(20):2201–7. doi: 10.1016/J.PHYTOCHEM.2006.08.017.
- Bridi, Henrique, Gabriela de Carvalho Meirelles, and Gilsane Lino von Poser. 2018. “Structural Diversity and Biological Activities of Phloroglucinol Derivatives from Hypericum Species.” *Phytochemistry* 155:203–32. doi: 10.1016/J.PHYTOCHEM.2018.08.002.
- Bussmann, Rainer W. n.d. “PLANTAS MEDICINALES DE LOS ANDES Y LA AMAZONIA-La Flora Mágica y Medicinal Del Norte Del Perú Medicinal Plants and Their Ecology in Northern Peru and Southern Ecuador View Project Ethnobotany and Livelihoods in Madagascar and Eastern Africa View Project.” doi: 10.13140/RG.2.1.3485.0962.
- Cai, Fanfan, Yang Li, Min Zhang, Hongyang Zhang, Yuerong Wang, and Ping Hu. 2015. “Combination of Integrated Expanded Bed Adsorption Chromatography

and Countercurrent Chromatography for the Direct Extraction and Purification of Pseudohypericin and Hypericin from St. John's Wort (*Hypericum Perforatum L.*)." *Journal of Separation Science* 38(15):2588–96. doi: 10.1002/jssc.201500260.

Callañaupa Prado, Rebeca. 2017. *UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA*. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Carlos Carmona-Hernandez, Juan, Laura Mariana Ceballos-López, Clara Helena González-Correa, and Clara Helena. 2018. "Polyphenols and Flavonoids in Colombian Fruit and Vegetables-Applications and Benefits: A Review." *Journal of Food and Nutrition Research* 6(3):176–81. doi: 10.12691/jfnr-6-3-6.

Carraz, Maëlle, Cédric Lavergne, Valérie Jullian, Michel Wright, Jean Edouard Gairin, Mercedes Gonzales De La Cruz, and Geneviève Bourdy. 2015. "Antiproliferative Activity and Phenotypic Modification Induced by Selected Peruvian Medicinal Plants on Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cells." *Journal of Ethnopharmacology* 166:185–99. doi: 10.1016/j.jep.2015.02.028.

Ccana-Ccpatinta, Gari V., Samuel Kaiser, Leticia J. Danielli, Roger R. Dresch, Felipe B. D'Avila, Pedro E. Fröhlich, George G. Ortega, Miriam A. Apel, and Gilsane L. von Poser. 2018. "Acylphloroglucinol Profile and Antichemotactic Activity of Lipophilic Extracts from Peruvian *Hypericum* Species." *Industrial Crops and Products* 125:323–27. doi: 10.1016/J.INDCROP.2018.09.024.

Ccana-Ccpatinta, Gari V., Carlos Serrano Flores, Emma J. Urrunaga Soria, Jorge Choquenaira Pari, Washington Galiano Sánchez, Sara L. Crockett, Gilsane L. Von Poser, and Carla Del Carpio Jimenez. 2014. "Assessing the Phytochemical Profiles and Antidepressant-like Activity of Four Peruvian *Hypericum* Species Using the Murine Forced Swimming Test." *Phytochemistry Letters* 10(1):107–12. doi: 10.1016/j.phytol.2014.08.007.

Ccana-Ccpatinta, Gari Vidal, and Gilsane Lino Von Poser. 2015. "Acylphloroglucinol Derivatives from *Hypericum Laricifolium* Juss." *Phytochemistry Letters* 12:63–68. doi: 10.1016/J.PHYTOL.2015.02.014.

Cecchini, Cinzia, Alberto Cresci, Maria Magdalena Coman, Massimo Ricciutelli, Gianni Sagratini, Sauro Vittori, Domenico Lucarini, and Filippo Maggi. 2007. "Antimicrobial Activity of Seven *Hypericum* Entities from Central Italy." *Planta Medica* 73(6):564–66. doi: 10.1055/S-2007-967198.

Chen, Huijie, Ishfaq Muhammad, Yue Zhang, Yudong Ren, Ruili Zhang, Xiaodan Huang, Lei Diao, Haixin Liu, Xunliang Li, Xiaoqi Sun, Ghulam Abbas, and Guangxing Li. 2019. "Antiviral Activity Against Infectious Bronchitis Virus and Bioactive Components of *Hypericum Perforatum L.*" *Frontiers in Pharmacology* 10(OCT). doi: 10.3389/fphar.2019.01272.

Çirak, Cüneyt, Jolita Radusiene, Liudas Ivanauskas, Valdas Jakstas, and Necdet Çamaş. 2015. "Population Variability of Main Secondary Metabolites in *Hypericum Lydium* Boiss. (*Hypericaceae*)." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR* 14(3):969.

- Cirak, Cuneyt, Jolita Radusiene, Valdas Jakstas, Liudas Ivanauskas, Fatih Seyis, and Fatih Yayla. 2016. "Secondary Metabolites of Seven Hypericum Species Growing in Turkey." *Https://Doi.Org/10.3109/13880209.2016.1152277* 54(10):2244–53. doi: 10.3109/13880209.2016.1152277.
- Cp, Armijos, Meneses Ma, Guamán-Balcázar Mc, Cuenca M, and Suárez Ai. 2018. "Antioxidant Properties of Medicinal Plants Used in the Southern Ecuador." ~ 2803 ~ *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 7(1).
- Dagnino, Ana Paula, Francisco Maikon Corrêa De Barros, Gari Vidal Ccana-Capatinta, Josiane Somariva Prophiro, Gilsane Lino Von Poser, and Pedro R. T. Romão. 2015. "Leishmanicidal Activity of Lipophilic Extracts of Some Hypericum Species." *Phytomedicine* 22(1):71–76. doi: 10.1016/J.PHYMED.2014.10.004.
- Duarte, Juan, and Francisco Pérez-Vizcaino. 2015. "Protección Cardiovascular Con Flavonoides. Enigma Farmacocinético." *Ars Pharm* 56(4):193–200.
- Eatemadnia, Alieh, Somayeh Ansari, Parvin Abedi, and Shahnaz Najari. 2019. "The Effect of Hypericum Perforatum on Postmenopausal Symptoms and Depression: A Randomized Controlled Trial." *Complementary Therapies in Medicine* 45:109–13. doi: 10.1016/J.CTIM.2019.05.028.
- El-Seedi, Hesham R., Eman A. Taher, Bassem Y. Sheikh, Shazia Anjum, Aamer Saeed, Mohammad F. AlAjmi, Moustafa Sherief Moustafa, Saleh M. Al-Mousawi, Mohamed A. Farag, Mohamed Elamir F. Hegazy, Shaden A. M. Khalifa, and Ulf Göransson. 2017. "Hydroxycinnamic Acids: Natural Sources, Biosynthesis, Possible Biological Activities, and Roles in Islamic Medicine." *Studies in Natural Products Chemistry* 55:269–92. doi: 10.1016/B978-0-444-64068-0.00008-5.
- Gallegos-Zurita, Maritza, and Diana Gallegos-Z. 2017. "Plantas Medicinales Utilizadas En El Tratamiento de Enfermedades de La Piel En Comunidades Rurales de La Provincia de Los Ríos – Ecuador." *Anales de La Facultad de Medicina* 78(3):315. doi: 10.15381/anales.v78i3.13767.
- García-De La Cruz, Leticia, Yareth Galvan-Goiz, Sergio Caballero-Caballero, Sergio Zamudio, Alejandro Alfaro, and Andrés Navarrete. 2013a. "Hypericum Silenoides Juss. and Hypericum Philonotis Cham. & Schlecht. Extracts: In-Vivo Hypolipidaemic and Weight-Reducing Effects in Obese Rats." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 65(4):591–603. doi: 10.1111/jphp.12015.
- García-De La Cruz, Leticia, Yareth Galvan-Goiz, Sergio Caballero-Caballero, Sergio Zamudio, Alejandro Alfaro, and Andrés Navarrete. 2013b. "Hypericum Silenoides Juss. and Hypericum Philonotis Cham. & Schlecht. Extracts: In-Vivo Hypolipidaemic and Weight-Reducing Effects in Obese Rats." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 65(4):591–603. doi: 10.1111/JPHP.12015.
- Gómez-Huelgas, R., F. Gómez Peralta, L. Rodríguez Mañas, F. Formiga, M. Puig Domingo, J. J. Mediavilla Bravo, C. Miranda, and J. Ena. 2018. "Tratamiento de La Diabetes Mellitus Tipo 2 En El Paciente Anciano." *Revista Clinica Espanola* 218(2):74–88. doi: 10.1016/J.RCE.2017.12.003.

- González Minero, Francisco José, Luis Bravo Díaz, Francisco José González Minero, and Luis Bravo Díaz. 2017. “Estudio Botánico y Farmacéutico de Productos Con Aplicación En Cosmética y Cuidado de La Piel.” *Ars Pharmaceutica (Internet)* 58(4):175–91. doi: 10.4321/S2340-98942017000400005.
- Guadalupe Sánchez-Arias, Andrea, María Esther Bobadilla-Serrano, Bárbara Dimas-Altamirano, Miriam Gómez-Ortega, and Genoveva González-González. n.d. “Enfermedad Cardiovascular: Primera Causa de Morbilidad En Un Hospital de Tercer Nivel Heart Diseases: The Leading Cause of Morbidity in a Third-Level Hospital.”
- Guillen Quispe, Yanymee N., Seung Hwan Hwang, Zhiqiang Wang, Guanglei Zuo, and Soon Sung Lim. 2017a. “Screening in Vitro Targets Related to Diabetes in Herbal Extracts from Peru: Identification of Active Compounds in *Hypericum Laricifolium* Juss. by Offline High-Performance Liquid Chromatography.” *International Journal of Molecular Sciences* 18(12). doi: 10.3390/ijms18122512.
- Guillen Quispe, Yanymee N., Seung Hwan Hwang, Zhiqiang Wang, Guanglei Zuo, and Soon Sung Lim. 2017b. “Screening in Vitro Targets Related to Diabetes in Herbal Extracts from Peru: Identification of Active Compounds in *Hypericum Laricifolium* Juss. by Offline High-Performance Liquid Chromatography.” *International Journal of Molecular Sciences* 18(12). doi: 10.3390/IJMS18122512.
- Hailu, Asrat, Daniel Argaw Dagne, and Marleen Boelaert. 2016. “Leishmaniasis.” 87–112. doi: 10.1007/978-3-319-25471-5\_5.
- Hernández-Saavedra, Diego, Iza F. Pérez-Ramírez, Minerva Ramos-Gómez, Sandra Mendoza-Díaz, Guadalupe Loarca-Piña, and Rosalia Reynoso-Camacho. 2016. “Phytochemical Characterization and Effect of *Calendula Officinalis*, *Hypericum Perforatum*, and *Salvia Officinalis* Infusions on Obesity-Associated Cardiovascular Risk.” *Medicinal Chemistry Research* 25(1):163–72. doi: 10.1007/S00044-015-1454-1.
- Hernández, Gustavo, Gustavo Hernández Sandoval, Jenny Rivera Valbuena, Ronald Serrano Uribe, Darwing Villalta Gómez, Mariangel Abbate León, Luis Acosta Núñez, and Mariela Paoli. 2017. “Dirigir Correspondencia a: REVISIÓN ADIPOSIDAD VISCERAL, PATOGENIA Y MEDICIÓN.” *Rev Venez Endocrinol Metab* 15(2):70–77.
- Hwang, Hyun Tae V., Darlene Thuy Tran, Michelle Nicole Rebuffatti, Chin Shang Li, and Anne A. Knowlton. 2018. “Investigation of Quercetin and Hyperoside as Senolytics in Adult Human Endothelial Cells.” *PLoS ONE* 13(1). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0190374.
- Jaramillo, Carmita Jaramillo, Anyi Jaramillo Espinoza, Haydelba D’Armas, Luis Troccoli, and Luisa Rojas de Astudillo. 2016. “Concentraciones de Alcaloides, Glucósidos Cianogénicos, Polifenoles y Saponinas En Plantas Medicinales Seleccionadas En Ecuador y Su Relación Con La Toxicidad Aguda Contra *Artemia Salina*.” *Revista de Biología Tropical* 64(3):1171–84. doi: 10.15517/rbt.v64i3.19537.

- Jendželovská, Zuzana, Rastislav Jendželovský, Barbora Kuchárová, and Peter Fedoročko. 2016. "Hypericin in the Light and in the Dark: Two Sides of the Same Coin." *Frontiers in Plant Science* 7(MAY2016):560.
- Jiang, Lan, Sodik Numonov, Khayrulla Bobakulov, Muhammad Nasimullah Qureshi, Haiqing Zhao, and Haji Akber Aisa. 2015. "Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum Scabrum* L." *Molecules* 20(6):11257–71. doi: 10.3390/molecules200611257.
- Kessel, David. 2020. "Exploring Modes of Photokilling by Hypericin." *Photochemistry and Photobiology* 96(5):1101–4. doi: 10.1111/php.13275.
- Kucharíková, Andrea, Katarína Kimáková, Christian Janfelt, and Eva Čellárová. 2016. "Interspecific Variation in Localization of Hypericins and Phloroglucinols in the Genus *Hypericum* as Revealed by Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry Imaging." *Physiologia Plantarum* 157(1):2–12. doi: 10.1111/ppl.12422.
- Kusari, Souvik, Sebastian Zühlke, Thomas Borsch, and Michael Spiteller. 2009. "Positive Correlations between Hypericin and Putative Precursors Detected in the Quantitative Secondary Metabolite Spectrum of *Hypericum*." *Phytochemistry* 70(10):1222–32. doi: 10.1016/j.phytochem.2009.07.022.
- de la Torre, Lucía, Hugo Navarrete, Priscilla Muriel, and Manuel Macía. 2008. *Enciclopedia de Las Plantas Útiles Del Ecuador - Google Libros*.
- Leite, Karla Carneiro de Siqueira, Luane Ferreira Garcia, German Sanz Lobón, Douglas Vieira Thomaz, Emily Kussmaul Gonçalves Moreno, Murilo Ferreira de Carvalho, Matheus Lavorenti Rocha, Wallans Torres Pio dos Santos, and Eric de Souza Gil. 2018. "Antioxidant Activity Evaluation of Dried Herbal Extracts: An Electroanalytical Approach." *Revista Brasileira de Farmacognosia* 28(3):325–32. doi: 10.1016/J.BJP.2018.04.004.
- Li, Yao, Jiaying Yao, Chunyan Han, Jiaxin Yang, Maria Tabassum Chaudhry, Shengnan Wang, Hongnan Liu, and Yulong Yin. 2016. "Quercetin, Inflammation and Immunity." *Nutrients* 8(3). doi: 10.3390/NU8030167.
- M, Carraz, Lavergne C, Jullian V, Wright M, Gairin JE, Gonzales de la Cruz M, and Bourdy G. 2015. "Antiproliferative Activity and Phenotypic Modification Induced by Selected Peruvian Medicinal Plants on Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cells." *Journal of Ethnopharmacology* 166:185–99. doi: 10.1016/J.JEP.2015.02.028.
- Malek, Mojtaba, Rokhsareh Aghili, Zahra Emami, and Mohammad E. Khamseh. 2013. "Risk of Cancer in Diabetes: The Effect of Metformin." *Corporation ISRN Endocrinology* 2013. doi: 10.1155/2013/636927.
- Mancuso, Cesare, and Rosaria Santangelo. 2014. "Ferulic Acid: Pharmacological and Toxicological Aspects." *Food and Chemical Toxicology* 65:185–95. doi: 10.1016/J.FCT.2013.12.024.
- Manuel, Jesus, Charcape Ravelo, and Jose Mostacero Leon. 2010. *Plantas Medicinales Nativas de La Región Piura Native Medicinal Plants of the Piura Region*.

- Marquínez-Casas, Xavier, Laura-Alejandra Mejía-Agudelo, and Juan-Camilo Marín-Loaiza. 2019. “Morfoanatomía e Histoquímica de *Hypericum Juniperinum* (Hypericaceae).” *Revista de Biología Tropical* 67(6). doi: 10.15517/rbt.v67i6.36072.
- Marrelli, Mariangela, Giancarlo Statti, and Filomena Conforti. 2019. “*Hypericum* Spp.: An Update on the Biological Activities and Metabolic Profiles .” *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 20(1):66–87. doi: 10.2174/1389557519666190926120211.
- Moy Diaz, Brenda, and Yesenia Edith Ortiz Arévalo. 2020a. “ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA FRENTE A *Cutibacterium Acnes* Y ANTIOXIDANTE DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE LAS HOJAS, FLORES, TALLO Y RAÍZ DE *Hypericum Silenoides* Juss ‘CANCHALAGUA’.” *Universidad Privada Norbert Wiener - WIENER*.
- Moy Diaz, Brenda, and Yesenia Edith Ortiz Arévalo. 2020b. “ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA FRENTE A *Cutibacterium Acnes* Y ANTIOXIDANTE DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE LAS HOJAS, FLORES, TALLO Y RAÍZ DE *Hypericum Silenoides* Juss ‘CANCHALAGUA’.” *Universidad Privada Norbert Wiener - WIENER*.
- N, Tajik, Tajik M, Mack I, and Enck P. 2017. “The Potential Effects of Chlorogenic Acid, the Main Phenolic Components in Coffee, on Health: A Comprehensive Review of the Literature.” *European Journal of Nutrition* 56(7):2215–44. doi: 10.1007/S00394-017-1379-1.
- Napoli, Edoardo, Laura Siracusa, Giuseppe Ruberto, Alessandra Carrubba, Silvia Lazzara, Antonio Speciale, Francesco Cimino, Antonella Saija, and Mariateresa Cristani. 2018. “Phytochemical Profiles, Phototoxic and Antioxidant Properties of Eleven *Hypericum* Species – A Comparative Study.” *Phytochemistry* 152:162–73. doi: 10.1016/j.phytochem.2018.05.003.
- Naveed, Muhammad, Veghar Hejazi, Muhammad Abbas, Asghar Ali Kamboh, Ghulam Jilany Khan, Muhammad Shumzaid, Fawwad Ahmad, Daryoush Babazadeh, Xia FangFang, Faezeh Modarresi-Ghazani, Li WenHua, and Zhou XiaoHui. 2018. “Chlorogenic Acid (CGA): A Pharmacological Review and Call for Further Research.” *Biomedicine and Pharmacotherapy* 97:67–74. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2017.10.064.
- Oliveira, Ana I., Cláudia Pinho, Bruno Sarmiento, and Alberto C. P. Dias. 2016a. “Neuroprotective Activity of *Hypericum Perforatum* and Its Major Components.” *Frontiers in Plant Science* 7(JULY2016):1004.
- Oliveira, Ana I., Cláudia Pinho, Bruno Sarmiento, and Alberto C. P. Dias. 2016b. “Neuroprotective Activity of *Hypericum Perforatum* and Its Major Components.” *Frontiers in Plant Science* 7(JULY2016). doi: 10.3389/FPLS.2016.01004.
- Palma, Marien, Leonardo Briceño, Álvaro J. Idrovo, and Marcela Varona. 2015. “Evaluación de La Exposición a Solventes Orgánicos En Pintores de Carros de La Ciudad de Bogotá.” *Biomédica* 35:66–76. doi: 10.7705/biomedica.v35i0.2268.

- Paniagua-Zambrana, Narel Y., and Rainer W. Bussmann. 2020. "Hypericum Aciculare Kunth Hypericum Laricifolium Juss. Hypericum Thesiifolium Kunth Hypericaceae." Pp. 1–8 in. Springer, Cham.
- Park, Ji Young, Xia Han, Mei Jing Piao, Min Chang Oh, Pattage Madushan Dilhara Jayatissa Fernando, Kyoung Ah Kang, Yea Seong Ryu, Uhee Jung, In Gyu Kim, and Jin Won Hyun. 2016. "Hyperoside Induces Endogenous Antioxidant System to Alleviate Oxidative Stress." *Journal of Cancer Prevention* 21(1):41–47. doi: 10.15430/JCP.2016.21.1.41.
- Pedraza-Alva, Gustavo, Cristina E. Ramírez-Serrano, Fernando Pedraza, Rosario del Carmen Flores-Vallejo, María Luisa Villarreal, and Leonor Pérez-Martínez. 2019. "From Traditional Remedies to Cutting-Edge Medicine: Using Ancient Mesoamerican Knowledge to Address Complex Disorders Relevant to Psychoneuroimmunology." *Brain, Behavior, and Immunity* 79:3–5.
- Plazas, Erika Andrea. 2017. *Tamizaje Fitoquímico y Actividad Antibacteriana in Vitro de Extractos y Fracciones de Tres Especies Colombianas Del Género Hypericum*.
- Pradeep, Matam, Piotr Kachlicki, and Gregory Franklin. 2020. "Simultaneous Determination of Naphtodianthrones, Emodin, Skyrin and New Bisanthrones in *Hypericum Perforatum* L. in Vitro Shoot Cultures." *Industrial Crops and Products* 144:112003. doi: 10.1016/J.INDCROP.2019.112003.
- Ramalhete, Nuno, Alexandra Machado, Rita Serrano, Elsa T. Gomes, Helder Mota-Filipe, and Olga Silva. 2016. "Comparative Study on the in Vivo Antidepressant Activities of the Portuguese *Hypericum Foliosum*, *Hypericum Androsaemum* and *Hypericum Perforatum* Medicinal Plants." *Industrial Crops and Products* 82:29–36. doi: 10.1016/J.INDCROP.2015.12.014.
- Rauf, Abdur, Muhammad Imran, Imtiaz Ali Khan, Mujeeb ur-Rehman, Syed Amir Gilani, Zaffar Mehmood, and Mohammad S. Mubarak. 2018. "Anticancer Potential of Quercetin: A Comprehensive Review." *Phytotherapy Research* 32(11):2109–30. doi: 10.1002/PTR.6155.
- Rodríguez-Echeverry, J., and M. Leiton. 2020. "Restoration Strategies for the Páramo of Frailejones Effected by Fires in Northern Ecuador." *Ecosistemas* 29(3):2018–2018. doi: 10.7818/ECOS.2018.
- Rusalepp, Linda, Ain Raal, Tõnu Püssa, and Uno Mäeorg. 2017. "Comparison of Chemical Composition of *Hypericum Perforatum* and *H. Maculatum* in Estonia." *Biochemical Systematics and Ecology* 73:41–46. doi: 10.1016/J.BSE.2017.06.004.
- Saxena, Mamta, Jyoti Saxena, Rajeev Nema, Dharmendra Singh, and Abhishek Gupta. 2013. "Phytochemistry of Medicinal Plants." *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 1(6).
- Sekeroglu, Nazim, Emrah Urlu, Muhittin Kulak, Sevgi Gezici, and Raman Dang. 2017. "Variation in Total Polyphenolic Contents, DNA Protective Potential and Antioxidant Capacity from Aqueous and Ethanol Extracts in Different Plant Parts of *Hypericum Perforatum* L." *Indian Journal of Pharmaceutical*



*Education and Research* 51(2):S1–7. doi: 10.5530/IJPER.51.2S.43.

- Serrano-Niño, J. C., C. A. Contreras-Martínez, J. R. Solis-Pacheco, A. Zamudio-Ojeda, B. R. Aguilar-Uscanga, and A. Cavazos-Garduño. 2020. “Optimization of the Biosynthesis of Gold Nanoparticles Using *Hypericum Perforatum* and Evaluation of Their Antimicrobial Activity.” *Revista Mexicana de Ingeniería Química* 19(2):889–902. doi: 10.24275/RMIQ/BIO790.
- Ševčovičová, A., M. Šemeláková, J. Plšíková, D. Loderer, P. Imreová, E. Gálová, M. Kožurková, E. Miadoková, and P. Fedoročko. 2015. “DNA-Protective Activities of Hyperforin and Aristoforin.” *Toxicology in Vitro* 29(3):631–37. doi: 10.1016/J.TIV.2015.01.016.
- Shi, Haitao, Lei Dong, Jiong Jiang, Juhui Zhao, Gang Zhao, Xiaoyan Dang, Xiaolan Lu, and Miao Jia. 2013. “Chlorogenic Acid Reduces Liver Inflammation and Fibrosis through Inhibition of Toll-like Receptor 4 Signaling Pathway.” *Toxicology* 303:107–14. doi: 10.1016/J.TOX.2012.10.025.
- Soto-García, Marcela, and Martha Rosales-Castro. 2016. “EFECTO DEL SOLVENTE Y DE LA RELACIÓN MASA/SOLVENTE, SOBRE LA EXTRACCIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS Y LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE EXTRACTOS DE CORTEZA DE *Pinus Durangensis* Y *Quercus Sideroxylla* EFFECT OF SOLVENT AND SOLVENT-TO-SOLID RATIO ON THE PHENOLIC EXTRACTION AND THE ANTIOXIDANT CAPACITY OF EXTRACTS FROM *Pinus Durangensis* AND *Quercus Sideroxylla* BARK.” *Ciencia y Tecnología* 18(4):701–14. doi: 10.4067/S0718-221X2016005000061.
- Stein, Ana C., Liz G. Müller, Andréa G. K. Ferreira, Andressa Braga, Andresa H. Betti, Fernanda B. Centurião, Emilene B. Scherer, Janaína Kolling, Gilsane L. von Poser, Angela T. S. Wyse, and Stela M. K. Rates. 2016. “Uliginosin B, a Natural Phloroglucinol Derivative with Antidepressant-like Activity, Increases Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase Activity in Mice Cerebral Cortex.” *Revista Brasileira de Farmacognosia* 26(5):611–18. doi: 10.1016/J.BJP.2016.04.005.
- Stringaris, Argyris. 2017. “Editorial: What Is Depression?” *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 58(12):1287–89. doi: 10.1111/JCPP.12844.
- Sun, Ping, Tianlan Kang, Hua Xing, Zhen Zhang, Delong Yang, Jinlin Zhang, Paul W. Paré, and Mengfei Li. 2019. “Phytochemical Changes in Aerial Parts of *Hypericum Perforatum* at Different Harvest Stages.” *Nat. Prod* 13:1–9. doi: 10.25135/rnp.77.18.04.267.
- Süntar, Ipek, Ozlem Oyardi, Esra Küpeli Akkol, and Berrin Özçelik. 2016. “Antimicrobial Effect of the Extracts from *Hypericum Perforatum* against Oral Bacteria and Biofilm Formation.” *Pharmaceutical Biology* 54(6):1065–70. doi: 10.3109/13880209.2015.1102948.
- Surez, Esteban. 2021. “*Hypericum Aciculare* · INaturalist Ecuador.” Retrieved July 1, 2021 (<https://ecuador.inaturalist.org/taxa/859309-Hypericum-aciculare>).
- Tamariz-Angeles, Carmen, Percy Olivera-Gonzales, and Miguelina Santillán-Torres.

2018. “Antimicrobial, Antioxidant and Phytochemical Assessment of Wild Medicinal Plants from Cordillera Blanca (Ancash, Peru) [Evaluación Antimicrobiana, Antioxidante y Fitoquímico de Plantas Medicinales Silvestres de La Cordillera Blanca (Ancash, Perú)].” *AROMÁTICAS* 17(3):270–85.
- Tocci, Noemi, Daniele Perenzoni, Duilio Iamónico, Francesca Fava, Tobias Weil, and Fulvio Mattivi. 2018. “Extracts From *Hypericum Hircinum* Subsp. *Majus* Exert Antifungal Activity Against a Panel of Sensitive and Drug-Resistant Clinical Strains.” *Frontiers in Pharmacology* 9(APR):382. doi: 10.3389/FPHAR.2018.00382.
- Tocci, Noemi, Tobias Weil, Daniele Perenzoni, Luca Narduzzi, Santiago Madriñán, Sara Crockett, Nicolai M. Nürk, Duccio Cavalieri, and Fulvio Mattivi. 2018. “Phenolic Profile, Chemical Relationship and Antifungal Activity of Andean *Hypericum* Species.” *Industrial Crops and Products* 112:32–37. doi: 10.1016/J.INDCROP.2017.10.030.
- Tošović, Jelena, Svetlana Marković, Jasmina M. Dimitrić Marković, Miloš Mojović, and Dejan Milenković. 2017. “Antioxidative Mechanisms in Chlorogenic Acid.” *Food Chemistry* 237:390–98. doi: 10.1016/J.FOODCHEM.2017.05.080.
- Vásquez, Marilú Roxana Soto. 2015. “Estudio Fitoquímico y Cuantificación de Flavonoides Totales de Las Hojas de *Piper Peltatum* L. y *Piper Aduncum* L. Procedentes de La Región Amazonas.” *In Crescendo* 6(1):33–43. doi: 10.21895/INCRES.2015.V6N1.04.
- Verde-Star, María Julia, Sergio García-González, and Catalina Rivas-Morales. 2016. “Metodología Científica Para El Estudio de Plantas Medicinales.” Pp. 1–40 in *Investigación en plantas de importancia médica*. Vol. 0. OmniaScience.
- Verdecia, D., D. M. Verdecia, R. del Carmen Herrera Herrera, E. Torres, A. R. Sánchez, L. G. Hernández Montiel, R. S. Herrera, J. L. Ramírez, R. Bodas, F. Jo. Giraldéz, J. Guillaume, H. Uvidia, and S. López. 2021. “Primary and Secondary Metabolites of Six Species of Trees, Shrubs and Herbaceous Legumes.” *Cuban Journal of Agricultural Science* 55(1).
- Yalçın, Serap, Seda Yalçınkaya, and Fahriye Ercan. 2021. “Determination of Potential Drug Candidate Molecules of the *Hypericum Perforatum* for COVID-19 Treatment.” *Current Pharmacology Reports* 2021 7:2 7(2):42–48. doi: 10.1007/S40495-021-00254-9.
- Zapata, Claudia Palacios, Claudia Mabel Palacios Zapata, Jesús Manuel Charcape Ravelo, and José Mostacero León. 2017. “Valoración Económica Ambiental de Las Plantas Medicinales de La Zona de Influencia de Tres Lagunas En Huancabamba – Piura.” *INDES Revista de Investigación Para El Desarrollo Sustentable* 3(2):16–28. doi: 10.25127/indes.201502.002.
- Zhao, Jie, Wei Liu, and Jin Cai Wang. 2015. “Recent Advances Regarding Constituents and Bioactivities of Plants from the Genus *Hypericum*.” *Chemistry and Biodiversity* 12(3):309–49. doi: 10.1002/CBDV.201300304.