



JARILLA
Larrea divaricata Cav

Larrea divaricata Cav

una planta con gran potencial en fitoterapia

Renzo Martino, Rosario Alonso y Claudia Anesini*

Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQIMEFA-UBA-CONICET), Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



***Correspondencia:**

Dra Claudia Anesini
Investigadora Independiente
IQIMEFA-CONICET
Junin 956 2do piso
Buenos Aires, Argentina
E-mail: canesini@yahoo.com.ar
Tel: 54-011-49648247

RESUMEN

Larrea divaricata Cav. (Zygophyllaceae) es una planta autóctona de América de Sur conocida con el nombre vulgar de “jarilla hembra”, “jarilla”, “jarilla del cerro”, “jarilla de la sierra”. Está ampliamente distribuida en Argentina en la zona del noroeste y sur del país. Se utiliza en medicina popular como anti-inflamatoria, también en bronquitis, tuberculosis, en disturbios gástricos entre otros. Los estudios científicos que se describen en esta revisión demuestran que los extractos elaborados con la planta presentan actividad anti-inflamatoria, antioxidante, inmunomoduladora, antitumoral y antimicrobiana, actividades que confirman sus usos etnofarmacológicos.

En la actualidad se está impulsando el desarrollo de fitoterápicos (en base a plantas medicinales o extractos de dichas plantas) capaces de ejercer eficacia farmacológica pero con menores efectos adversos que los presentados por drogas de síntesis y aún por principios puros aislados a partir de plantas. En este sentido preparaciones en base a extractos de *L. divaricata* podrían ser utilizadas para la obtención de fitoterápicos que presenten un abanico de efectos farmacológicos para ser utilizados no solo en la prevención sino en el tratamiento de diversas patologías.

Palabras claves: *Larrea divaricata*, *inmunomoduladora*, *antimicrobiana*, *antitumoral*.

INTRODUCCION

Larrea divaricata Cav. (Zygophyllaceae) es una planta autóctona de América de Sur conocida con el nombre vulgar de “jarilla hembra”, “jarilla”, “jarilla del cerro”, “jarilla de la sierra”. El género *Larrea*, que debe su nombre a Don Juan Antonio Hernández de Larrea Deán de Zaragoza, presenta una distribución anfitropical, abarcando zonas semiáridas y desérticas de América. Está representado en la flora argentina por 4 especies: *Larrea cuneifolia* conocida como “jarilla”, “jarilla macho”, “jarilla endémica”, habita zonas desérticas o semidesérticas, desde la provincia de Salta hasta Chubut; *Larrea ameghinoi*, llamada “jarilla de Chubut”, crece en un área muy restringida de la patagonia; *Larrea nitida* conocida como “jarilla” es originaria de Chile y crece desde Salta hasta Chubut y *Larrea divaricata* que si bien crece en Bolivia (Chuquisaca); Perú (Arequipa, Ica, Moquegua) y Chile, está ampliamente distribuida en Argentina en las provincias de Salta, Tucumán, La Rioja, Catamarca, Santiago Del Estero, Córdoba, San Juan, Mendoza, Río Negro, Neuquén, Chubut y Buenos Aires. En Buenos Aires se localiza en el sur de Bahía Blanca y Carmen de Patagones (Discole y col, 1940; Soraru y Bandoni, 1978; Cabrera, 1968). Está estrechamente emparentada con la especie *Larrea tridentata* (creosote bush, gobernadora, hediondilla, chaparral), que crece en

Estados Unidos y en los desiertos de Chihuahua y Sonora en México y en el pasado fue considerada como la misma especie (Hunziker, 1968; Ragonese, 1984). La Figura 1, muestra la distribución de *Larrea divaricata* en la República Argentina.

Es un arbusto de hasta 5 m de altura. Sus hojas son subsésiles, hendidas hasta casi la base, con dos lóbulos lanceolados agudos, divergentes, mucronados y pubescentes, con 2 estípulas rojizas, esto la diferencia de las otras especies. La epidermis interna de las estípulas segrega resina. Las flores, de color amarillo, se presentan solitarias pseudoaxilares, con pedúnculos (5-7 mm) pubescentes. Los sépalos son desiguales, imbricados, cóncavos, obtusos y pubescentes. Pétalos imbricados, amarillos, obovados, unguiculados. Los estambres son rojizos, desiguales, con escamas carnosas diversamente laciniadas; anteras ovoideas, sub-vasifijas, sagitadas. Los ovarios son globosos, 5-carpelares, 5-loculares, con pubescencia rojiza, hirsuta; estilo subulado. El fruto es una cápsula de color amarillento-rojiza, hirsuta, que se separa en 5 mericarpios indeshicentes y las semillas son lisas (Ragonese, 1960; Cabrera, 1968; Soraru y Bandoni, 1978; Verettoni, 1985). La Figura 2 A y B resume las características botánicas de *Larrea divaricata* Cav.

En cuanto a los usos populares numerosos autores se refieren a los mismos: - Hieronymus (1882): “antiinflamatoria, anticolérica, antiperiódica, emenagoga y sudorífica”. - Bertotto (1964): “tiene propiedades astringentes, se emplea en cólicos abdominales acompañados de diarrea. Para uso externo para inflamaciones hemorroidales, efectuando baños locales. Para la toma se preparan infusiones al 20 % y para uso externo la misma proporción pero en cocimientos de 10 minutos”.- Soraru y Bandoni (1978): “las hojas son utilizadas como antiinflamatorias de uso externo, sudorífica, antimalárica, emenagoga, oxitócica, facilita partos y provoca abortos”- Ratera y Ratera (1980): “tratamiento de bronquitis, desórdenes inflamatorios, reuma y tónico útil en fiebre.- Ragonese (1984): “Es utilizada para facilitar partos, provocar abortos y como antiinflamatorio de uso externo”. – Verettoni (1985): “Las hojas machacadas se emplean para aliviar inflamaciones y luxaciones. La infusión de sus hojas calma los dolores musculares. Cataplasmas de sus hojas curan afecciones reumáticas”.

En conclusión en medicina popular se utiliza en procesos inflamatorios como heridas, reumatismo, infamación de las vías respiratorias y del tracto gastro-intestinal, disturbios gástricos, enfermedades venéreas, como tónico, correctivo, antiséptico, estimulante de la expectoración, astringente y emético, también en artritis y cáncer (Waller y Gisvold, 1945), tuberculosis (Waller y Gisvold, 1945; Tyler y Foster, 1999), resfrío común (Tyler y Foster, 1999) y como rubefaciente (Del Vitto y col, 1997).

Numerosos estudios científicos confirman sus usos etnofarmacológicos haciendo de esta planta una potencial fuente de compuestos activos para la elaboración de me-

dicamentos y para la obtención de fitoterápicos con el fin de ser utilizados en diferentes patologías.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre estudios científicos fitoquímicos y farmacológicos realizados con extractos de *L. divaricata* poniendo especial énfasis en trabajos realizados por nuestro grupo de trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios fitoquímicos

Se ha reportado que *Larrea divaricata*, contiene en sus hojas un elevado porcentaje de resina, constituida entre otros compuestos por ácido nordihidroguayarático (NDGA), taninos, trazas de saponinas, trazas de leucoantocianidinas, trazas de esteroides y triterpenoides solubles e insolubles en agua (Mizrahí, 1967; Bandoni y col, 1971). Otros compuestos también fueron aislados de las hojas: - dihydrosyringetina (flavonol) (Sakakibara y col, 1976), Larragenina A, colesterol, campesterol, stigmasterol y sitosterol (Habermehl y col, 1974), - sesquiterpeno 2-rossalene (Bohnstedt y col, 1979), - tres flavonoides O-glicosilados de quercetina, mircetina y un C-glicosido de apigenina (Timmermann y col 1979). Mientras que en la corteza de la raíz y en las semillas se detectaron alcaloides no identificados. En el extracto acuoso obtenido a partir de las hojas se identificó y cuantificó por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución): NDGA 0,3 g % (p/p) ($0,565 \pm 0,031$ mg/ml) y un flavonoide expresado como quercitrina 0,178 g % (p/p) ($0,2037 \pm 0,0089$ mg/ml) (Davicino, Alonso, Anesini 2011).

Actividades farmacológicas

Efectos antitumorales

Se ha demostrado que el extracto acuoso obtenido a partir de las hojas de la planta presenta actividad anti-proliferativa "in vitro" sobre las líneas de linfomas murinos denominadas BW 5147 y EL-4 y también actividad antitumoral "in vivo" en ratas en un modelo de carcinoma mamario inducido químicamente. La actividad "in vitro" sobre la línea BW se relaciona con diferentes mecanismos intracelulares como la degradación de PKc (proteína involucrada en la modulación de la proliferación celular), aumento de AMPc (nucleótido relacionado con procesos celulares como proliferación celular, apoptosis, transcripción genica, metabolismo y diferenciación), aumento de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y óxido nítrico (NO)). Todos estos eventos llevan a una disminución de la viabilidad debido a la inducción de apoptosis celular (Anesini y col, 1996,1997, 1999, 2001; Davicino 2010, 2011). La

actividad "in vitro" sobre las células EL-4 se observó con una fracción obtenida a partir del extracto acuoso, rica en fenilpropanoides (específicamente flavonoides como quercetina-3 methyl-ether), la que disminuye la proliferación en relación a un aumento de H₂O₂ intracelular (a través de la regulación de la actividad de las enzimas encargadas de su metabolismo), y aumento en los niveles de NO (por traslocación de NF-κB al núcleo y aumento en la expresión de iNOS (enzima involucrada en la síntesis de NO)). El aumento de estos dos compuestos produce a su vez un efecto dual sobre la actividad de enzimas relacionadas con el balance proliferación/muerte celular como



Figura 1. Distribución geográfica *L. divaricata* en Argentina.



Figura 2 a . *Larrea divaricata* Cav - flores y hojas

las quinasas activadas por mitógeno (MAPK): por un lado una activación de p-38 MAPK, la cual iniciaría el fenómeno de apoptosis por la vía intrínseca, además de inhibir a la ciclina D1 (deteniendo el ciclo celular), y por el otro una inhibición de ERK- 1/2 involucrada en la progresión del ciclo celular a través del complejo AP-1 (activador de transcripción de factores de crecimiento); todos estos mecanismos intracelulares llevarían finalmente a la célula a morir por apoptosis (Martino y col, 2013).

Otros autores demostraron también actividad antiproliferativa con extractos metanólicos y diclorometánico de las partes aéreas de la planta sobre las células MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano) (Bongiovanni y col, 2008).

La actividad antitumoral "in vivo" se determinó en un carcinoma mamario inducido por la administración de N-nitroso-N-methylurea (NMU) en ratas hembras, produciendo principalmente regresión, estabilización de los tumores y aumento del tiempo de supervivencia de los animales (Anesini y col, 1997 y 1998).

Efectos antimicrobianos

La actividad antimicrobiana del extracto acuoso ha sido determinada sobre diferentes especies. En cuanto a la actividad contra bacterias, presenta efecto inhibitorio sobre

cepas de *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhi* (Anesini y Pérez, 1993; Pérez y Anesini, 1994). Por otro lado, otros investigadores reportan que diferentes extractos como decocción e infusión inhiben cepas de *Helicobacter pylori* resistentes a claritromicina y metronidazol (Stege y col, 2006). Estos resultados avalan el uso de la planta en trastornos gástricos como úlceras, y cáncer gástrico asociado al microorganismo. El extracto presenta además actividad antifúngica contra *Saccharomyces cerevisiae*, colonizador de las mucosas que produce infecciones superficiales y sistémicas (Davicino y col, 2007). Por otro lado el extracto etanólico también presenta actividad antimicrobiana sobre diferentes hongos: *Lenzites elegans*, *Schizophyllum commune*, *Pycnoporus sanguineus*, *Ganoderma applanatum*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus niger*, y *Trichoderma* spp. (Quiroga y col, 2004).

Actividad anti-inflamatoria

La actividad anti-inflamatoria, se determinó en modelos de artritis experimental, pero con un extracto metanólico, el que presentó además efecto protector de la mucosa gástrica en un modelo de úlceras inducidas con ácido clorhídrico (Pedernera y col, 2006). Por otro lado, una fracción obtenida a partir del extracto acuoso es capaz de disminuir los niveles de NO en macrófagos de ratón, efecto que se relaciona con actividad anti-inflamatoria (Martino y col, 2010). La asociación de un extracto diclorometánico de *L. divaricata* con otro de café demostró actividad anti-inflamatoria en el modelo de inflamación plantar con carragenina y test de inflamación de la oreja inducido por TPA en ratas (Davicino y Anesini, 2009).

Efectos inmunomoduladores

El extracto acuoso de *L. divaricata* presenta actividad inmunomoduladora sobre diferentes células del sistema inmune entre ellas macrófagos y linfocitos murinos. Siendo capaz de ejercer efectos estimulatorios o inhibitorios de la activación dependiendo de su concentración. En cuanto a los macrófagos, se determinó que el extracto acuoso ejerce actividad estimuladora de macrófagos peritoneales de ratón "in vitro" y también "in vivo" (Davicino y col 2006; Davicino y col, 2007; Martino y col, 2010). Uno de los mecanismos involucrados en la activación de macrófagos es el incremento en la expresión de *dectin-1* que lleva a la producción de anión superóxido (Davicino y col, 2008). La capacidad estimuladora de macrófagos también se observó en ratones infectados con *Candida albicans*, demostrándose que el tratamiento con jarilla estimula el sistema inmunitario, haciéndolo más apto que el grupo control para combatir la infección (Martino y col 2012). Con respecto a linfocitos murinos, se demostró que el extracto acuoso incrementa la proliferación de linfocitos de bazo, timo y ganglios linfáticos sin previa estimulación con mitógenos policlonales (Anesini y col, 1996).

Por otro lado, Mattar y col, (2009) caracterizaron proteínas inmunogénicas de un extracto acuoso parcialmente purificado y evaluaron la reacción cruzada con proteínas bacterianas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, and *Klebsiella pneumoniae*, sugiriendo que las proteínas de jarilla podrían ser utilizadas como vacunas.

Efectos antioxidantes

Se ha demostrado que el extracto acuoso tiene actividad antioxidante en relación a la modulación de las especies reactivas del oxígeno entre ellas H₂O₂ y anión superóxido. Estas especies son a su vez moduladas por diferentes enzimas como la peroxidasa y catalasa involucradas en la metabolización del H₂O₂ y la superóxido dismutasa relacionada con la síntesis del anión superóxido. El extracto acuoso puede actuar como las enzimas eliminando H₂O₂ y anión superóxido además de presentar actividad eliminadora de radicales libres y de inhibir la peroxidación del ácido linoleico (Turner y col, 2011). Por otro lado, el mismo extracto es capaz de proteger de la oxidación a la vitamina C del jugo natural a través de la actividad antioxidante y antimicrobiana (Micucci y col 2011).

En ratas aumenta la secreción de peroxidasa en glándula submaxilar de rata hembra. La peroxidasa bucal es una enzima que protege el epitelio de la acción deletérea de las especies reactivas del oxígeno, estos últimos están involucrados en el desarrollo de enfermedad periodontal y cáncer bucal (Anesini et al. (2004).

Efectos sobre el crecimiento capilar

Se ha demostrado que la asociación de un extracto acuoso de *L. divaricata* con otro de café produce un incremento en el crecimiento del pelo, efecto observado en ratones C3H, los que presentan trastornos de crecimiento una vez que el pelo es rasurado (Davicino, Alonso, Anesini 2010). Actualmente se comercializa una loción para el crecimiento capilar (ECOHAIR®) obtenida en base a estos hallazgos. La loción demostró ser también eficaz en personas con diferentes tipos de alopecia. Como la alopecia se caracteriza por manifestarse como una reacción inmune-inflamatoria que lleva a la apoptosis de las células del folículo piloso y estos extractos presentan diferentes acciones anti-inflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras, se postula que estos serían los mecanismos responsables de la acción farmacológica.

Estudios de toxicidad

Se han realizado diferentes estudios de toxicidad aguda y sub-aguda. El extracto de *Larrea divaricata* demostró ser inocuo ya que su DL₅₀ (dosis letal media) fue de 4000 mg/kg para las hembras y de 10000 mg/kg para los ma-

chos (Anesini y col, 1997). Por otro lado, resultó ser no irritante en ensayos de toxicidad por vía tópica a través del modelo de irritación en la piel del conejo, ensayo de Draize y test de irritación aguda ocular en conejos, (durante 7 días), utilizando conejos machos New Zealand White (NZW) (Davicino, Alonso, Anesini, 2010).

Conclusiones

Numerosos productos naturales han sido aislados y a partir de ellos se han elaborado medicamentos que son utilizados en la terapéutica actual. En la actualidad se está impulsando el desarrollo de fitoterápicos (en base a plantas medicinales o extractos de dichas plantas) capaces de ejercer eficacia farmacológica pero con menores efectos adversos que los presentados por las drogas de síntesis y aún por principios puros aislados a partir de plantas. Los estudios científicos descritos (Tabla 1) avalan el uso popular de extractos de *L. divaricata* como anti-inflamatorio, antitumoral, antimicrobiano e inmunomodulador.



Figura 2 b . *Larrea divaricata* Cav - arbusto

Es un arbusto de entre 0,9 y 5 m de altura y presenta pequeñas hojas verde oscuro resinosas y flores amarillas. La fotografía corresponde a una jarilla de Valle Grande, Km 25, ruta 173, San Rafael, Mendoza, Argentina (www.bosqueeuco.com)

En este sentido preparaciones en base a extractos de *L. divaricata* podrían ser utilizadas para la obtención de fitoterápicos que presenten un abanico de efectos farmacológicos para ser utilizados no solo en la prevención sino en el tratamiento de diversas patologías.

Tabla 1. Resumen de los efectos farmacológicos del extracto acuoso de *L. divaricata*.

Actividades farmacológicas de extractos de <i>L. divaricata</i>
<p>1. Efectos anti-tumorales:</p> <ul style="list-style-type: none"> -In vitro Líneas celulares de linfoma T murino BW5147, EL-4 -In vivo - carcinoma mamario inducido por NMU en ratas.
<p>2. Efectos antimicrobianos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Staphylococcus aureus - Salmonella tphy -Helicobacter pylori -Saccharomyces cereviceae
<p>3. Actividad anti-inflamatoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos murinos - Modelo de inflamación plantar con carragenina - Modelo de inflamación en oreja de ratón - Modelos de artritis en ratones
<p>4. Actividad inmunomoduladora:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Activación de macrófagos murinos "in vitro": incrementa la expresión de dectina-1 y los niveles de anión superóxido. - Activación de macrófagos murinos "in vivo" en ratones con infección a <i>Candida albicans</i>. - Estimulación de la proliferación de linfocitos murinos.
<p>5. Efectos antioxidantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Induce secreción de peroxidasa en glándulas submandibulares de rata. -Presenta actividad simil peroxidasa, catalasa y superoxide superóxido dismutasa. - Protege de la oxidación a la vitamina C.
<p>6. Efectos sobre el crecimineto capilar:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Induce crecimiento capilar
<p>7. Toxicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> -No hay indicios de toxicidad sistémica ni tópicamente en animales.

Referencias

Anesini C, Boccio J, Cremaschi G, Genaro A, Zubillaga M, Sterin-Borda L, Borda E. 1997. In vivo antitumoral activity and acute toxicity study of *Larrea divaricata* Cav. extract. *Phytother Res* 11: 521 - 523.

Anesini C, Boccio J, Cremaschi G, Genaro A, Zubillaga M., Sterin Borda L, Borda E. 1997. "In vivo" antitumoral activity and acute toxicity study of *Larrea divaricata* Cav. extract. *Phytotherapy Research*, 11, 521-523.

Anesini C, Ferraro G, Lopéz P and Borda E. 2001. Different intracellular signals coupled to the antiproliferative action of aqueous extract from *Larrea divaricata* cav and nor-dihydroguaiaretic acid on a lymphoma cell line. *Phytomedicine*, 81(1): 1-7.

Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Boccio J, Zubillaga M., Sterin Borda L., Borda E. 1998. "In vivo" antitumor activity of *Larrea divaricata* Cav.. Comparison of two routes of administration extract. *Phytomedicine*, 5 (1), 41-45.

Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Sterin Borda L, Borda E. 1999. Antimitogenic effect of *Larrea divaricata* Cav.. Participation in arachidonate metabolism.. *Comparative Biochemistry and Physiology part C* 122: 245-252.

Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Sterin Borda L, Cazaux C, Borda E. 1996. Immunomodulatory Action of *Larrea divaricata* Cav.. *Fitoterapia*, LXVII,(4),329-333.

Anesini C, Genaro A, Cremaschi G, Zubillaga M, Boccio J, Sterin Borda L, Borda E.1996. "In vivo" and "in vitro" Antitumoral Action of *Larrea divaricata* Cav. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, vol 46, 1, 33-40.

Anesini C, Pérez C. 1993. "Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity". *Journal of Ethnopharmacology*, l 39 Nr 2: 119-128.

Anesini C, Turner S, Borda E, Ferraro G, Coussio J. 2004. Effect of *Larrea divaricata* cav extract and nordihydroguaiaretic acid upon peroxidase secretion in rat submandibular glands. *Pharmacology Research*, 49: 441-448.

Bandoni A L, mendiondo ME, Rondina V D and Coussio J D. 1971. Survey of Argentine medicinal plants I: folklore and phytochemical screening. *Journal of natural products* 35: 69-80.

- Bertotto J C. 1964. Flora medicinal de todas las regiones del mundo, 3ra edición. Editorial Arenarial, Buenos Aires, 347 pgs.
- Bohnstedt C, Mabry T. 1979. The volatile constituents of the genus *Larrea* (Zygophyllaceae). Rev. Latinoam. Quim. 10 (3): 128-131.
- Bongiovanni G, Cantero J, Eynard A, Goleniowski M. 2008. Organic extracts of *Larrea divaricata* Cav. induced apoptosis on tumoral MCF7 cells with a higher cytotoxicity than nordihydroguaiaretic acid or paclitaxel. J Exp Ther Oncol 7: 1-7.
- Cabrera A L. 1968. Flora de la Provincia de Buenos Aires, tomo IV, colección científica del INTA, Buenos Aires, pp 30-35.
- Davicino R, A M Genaro, G Cremaschi and C Anesini. 2011. Leukotrienes antagonize the antiproliferative effect of *Larrea divaricata* Cav. on a lymphoma cell line interfering with cAMP intracellular level and PKC activity. Cancer Investigation 29 (1): 29-36.
- Davicino R, Alonso R, Anesini C. 2011. "In vivo" and "in vitro" activity of *Larrea divaricata* Cav. on EL-4 cells Human and Experimental Toxicology, 30 (8): 965-971.
- Davicino R, Anesini C. 2010. Antioxidant and anti-inflammatory effects of a combination of decaffeinated coffee aqueous extract and dichloromethane extract of *Larrea divaricata* Cav. Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco. Boletín de Patentes, mayo: 45-46.
- Davicino R, Manuele MG, Turner S, Ferraro G and Anesini C. 2010. Antiproliferative activity of *Larrea divaricata* Cav. on a lymphoma cell line: participation of hydrogen peroxide in its action. Cancer Investigation 28, 13-22.
- Davicino R, Martínez C, Mattar MA, Casali Y, Correa SG, Aragon L, Saidman E, Messina G, Micalizzi B. 2008. *Larrea divaricata* Cav (Jarilla): production of superoxide anion, hydrogen peroxide and expression of zymosan receptors. Immunopharmacol Immunotoxicol 30: 489 - 501.
- Davicino R, Mattar A, Casali Y, Porporatto C, Correa S, Micalizzi B. 2006. Activation and apoptosis of mouse peritoneal macrophages by extracts of *Larrea divaricata* Cav. (jarilla). Int Immunopharmacol 6: 2047-56.
- Davicino R, Mattar A, Casali Y, Porporatto C, Correa SG, Micalizzi B. 2007. In vivo immunomodulatory effects of aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav. Immunopharmacol Immunotoxicol 29: 351 - 366.
- Davicino R, Mattar MA, Casali Y, Correa SG, Pettenati EM, Micalizzi B. 2007. Antifungal activity of plant extracts used in folk medicine in Argentina. Rev Peru Biol 14: 247 - 251.
- Davicino, R, Alonso R, Anesini C. 2010. Composiciones tóxicas para el crecimiento del cabello que comprenden un extracto de café y un extracto de una planta del género *Larrea*, pasos, procedimientos y métodos de aplicación. (CONICET) Boletín de patentes, julio: 44.
- Del Vitto L, Petenatti E, Petenatti M. 1997. Recursos herbolarios de San Luis (República Argentina). Primera parte: Plantas nativas. Multequina 6: 49 - 66.
- Discole H, O'Donnell C, Lourteig A. 1940. Revisión de las zygophyllaceas Argentinas. Lilloa 5: 253-347.
- Habermehl G, Christ B. 1974. Free steroids in *Larrea divaricata*. Phytochemistry 13 (7) : 1293-1294.
- Hieronymus J. 1882. Plantae diaphoriaceae florum Argentinae. Boletín de la Academia Nacional de Ciencias (Córdoba) 4: 199.
- Martino R, Davicino RC, Mattar MA, Sasso CV, Casali YA, Alonso R, Anesini C, Correa SG, Micalizzi B. 2012. Macrophage activation by a purified fraction, free of nordihydroguaiaretic acid (NDGA), from *Larrea divaricata* Cav. as a potential novel therapy against *Candida albicans*. Immunopharmacology and immunotoxicology 34 (6): 975-982.
- Martino R, Davicino RC, Mattar MA, Casali YA, Correa SG, Anesini C, Micalizzi B. 2010. In vitro immunomodulatory effects of fractions obtained from aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav (jarilla) on mouse peritoneal macrophages. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 32 (1): 125-132.
- Martino R, Súlsen V, Alonso R, Anesini C. 2013. A fraction rich in phenyl propanoids from *Larrea divaricata* aqueous extract is capable of inducing apoptosis, in relation to H₂O₂ modulation, on a murine lymphoma cell line. Leukemia Research Doi: 10.1016/J.

- Mattar de Anaya MA, Davicino R, Casali Y, Correa S, Micalizzi B. 2009. Cross-reaction between proteins of *Larrea divaricata* Cav. (jarilla) and proteins of Gram-negative bacteria. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 31: 654 - 660.
- Micucci P, Alonso MR, Turner S, Davicino R, Anesini C. 2011. Antioxidant and antimicrobial activities of *Larrea divaricata* Cav. aqueous extract on vitamin C from natural orange juice. *Food and Nutrition Science* 2 (1), 35-46.
- Mizrahi Y. 1967. Aprovechamiento integral de las esencias del género *Larrea*: estudio químico y físico. *Revista Invest. Agrop. serie 2, biología y producción vegetal* 4 (81): 117-158.
- Pedernera AM, Guardia T, Guardia Calderón C, Rotelli AE, de la Rocha NE, Di Genaro S, Pelzer LE. 2006. Anti-ulcerogenic and anti-inflammatory activity of the methanolic extract of *Larrea divaricata* Cav. in rat. *Journal Ethnopharmacol* 105: 415-20.
- Pérez C, Anesini C. 1994. "In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *Journal of Ethnopharmacology*, 44, nro 1: 41-46.
- Quiroga EN, Sampietro AR, Vattuone MA. 2004. In vitro fungitoxic activity of *Larrea divaricata* cav. extracts.. *Lett Appl Microbiol* 39: 7 - 12.
- Ragonesse A. 1960. Estudio anatómico de las especies Argentinas de *Larrea* (Zygophyllaceae). *Rev. Invest. Agric.* 14(4): 355-370.
- Ragonesse E, Milano V A. 1984. *Enciclopedia Argentina de agricultura y jardinería*, 2da edición, II, 8(2). Editorial Acme, S.A.C.I. Buenos Aires.
- Ratera E y Ratera M O. 1980. *Plantas de la flora Argentina empleadas en medicina popular*. Hemisferio Sur, Buenos Aires, pp 1-105.
- Sakakibara M, Di feo D, Nakatami N, Timmerman B, Mabry T. 1976. Flavonoid methyl ethers on the external leaf of surfase of *Larrea divaricata* and *Larrea tridentata*. *Phytochem* 15 (5): 727-31.
- Soraru B, Bandoni A. 1978. *Plantas de la medicina popular Argentina*. editorial Albatroz, Buenos Aires, 153 pgs.
- Stege PW, Davicino RC, Vega AE, Casali YA, Correa S, Micalizzi B. 2006. Antimicrobial activity of aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav. (jarilla) against *Helicobacter pylori*. *Phytomedicine* 13: 724 - 727.
- Timmerman B, valesi A, Mabry T. 1979. flavonoids from *Larrea nitida*, *divaricata* y *cuneifolia*. *Rev. latinoam. Quim.* 10 (2): 81-83.
- Turner S, Davicino R, Alonso R, Ferraro G, Filip R, Anesini C. 2011. Potential use of low-NDGA *Larrea divaricata* extracts as antioxidant in foods. *Rev. Peru. Biol.* 18(2): 159-164.
- Tyler, VE, Foster S. 1999. *Tyler's honest herbal: a sensible guide to the use of herbs and related remedies*. New York, Haworth Herbal Press.
- Verettoni N. 1985. Contribución al conocimiento de las plantas medicinales de la región de Bahía Blanca, Buenos Aires.
- Waller C, Gisvold O. A. 1945. phytochemical investigation of *Larrea divaricata* Cav. *J Am Pharm Assoc Sci* 34: 78-81.