

Actividad antiplasmodial de plantas usadas en la medicina tradicional contra la malaria en Cuba

Antiplasmodial activity of plant species used in traditional medicine for the
control of malaria in Cuba

Aymé Fernández-Calienes Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0002-3905-2962>

Judith Mendiola Martínez^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-8009-3398>

Ramón Scull Lizama³ <https://orcid.org/0000-0001-6401-221X>

Leynet González Sanz⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0858-4245>

Eldis R. Bécquer Granados⁵ <https://orcid.org/0000-0002-8959-150X>

Pedro Pablo Herrera Oliver⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5318-4489>

¹Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), Departamento de Parasitología. La Habana, Cuba.

³Instituto de Alimentos y Farmacia, Departamento de Farmacia. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de La Habana, Facultad de Biología. La Habana, Cuba.

⁵Universidad de La Habana, Jardín Botánico Nacional. La Habana, Cuba.

⁶Instituto de Ecología y Sistemática. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: mendiola@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las plantas utilizadas en la medicina tradicional se exploran internacionalmente como fuentes valiosas de nuevos agentes antipalúdicos.

Objetivos: Evaluar la actividad inhibidora *in vitro* frente a *Plasmodium berghei* de extractos de 27 especies de plantas utilizadas en el siglo pasado contra la malaria en Cuba, valorando los precedentes de estudios científicos de estas especies.

Métodos: Se prepararon extractos etanólicos de 27 especies de plantas que se evaluaron *in vitro* a través de la inhibición de la esquizogonia de *P. berghei* ANKA. Se realizó una revisión basada en la consulta de artículos científicos para la clasificación de actividad basada en rangos de CI50.

Resultados: Dieciséis especies mostraron precedentes de actividad inhibidora *in vitro* o su utilización en la medicina tradicional de otros países; siete especies no mostraron actividad coincidente. Solamente los extractos hidroalcohólicos de *Euphorbia tithymaloides* L. (partes aéreas) y *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. (corteza) fueron activos con $CI50 \leq 5 \mu\text{g/mL}$, mientras para *Colubrina arborescens* (Mill.) Sarg. (corteza), la CI50 fue $14,3 \pm 1,9 \mu\text{g/mL}$. Extractos de 11 especies se probaron por el interés de su utilización en Cuba, sin precedentes etnobotánicos y experimentales disponibles. Entre estos, las partes aéreas de *Baccharis halimifolia* L. var. *angustior* DC; y de *Oxandra lanceolata* (Sw.) Baill. constituyeron fuentes antiplasmodiales de valores moderados de CI50. El resto de los extractos no fueron activos.

Conclusiones: Estos resultados apoyan el uso en medicina tradicional en Cuba contra malaria de *E. tithymaloides*, *S. mahagoni*, *C. arborescens*, *B. halimifolia* y *O. lanceolata*, lo cual estimula a ampliar su estudio.

Palabras clave: Cuba; malaria; medicina tradicional; actividad antiplasmodial; *Plasmodium berghei*.

ABSTRACT

Introduction: Plants used in traditional medicine are studied worldwide as valuable sources of new antiplasmodial agents.

Objective: To evaluate the *in vitro* inhibitory activity against *Plasmodium berghei* of extracts from 27 plant species used in the last century against malaria in Cuba and assess the previous scientific studies on these species.

Methods: Ethanolic extracts from 27 plant species were prepared and evaluated *in vitro* by inhibiting the schizogony of *P. berghei* ANKA. A review of scientific papers was conducted to classify the activity based on IC50.

Results: Sixteen species showed precedents of inhibitory activity *in vitro* or of their use in traditional medicine in other countries; seven species did not show coincident activity. Only hydroalcoholic extracts from *Euphorbia tithymaloides* L. (aerial parts) and *Swietenia*

mahagoni (L.) Jacq. (bark) displayed activity at $IC_{50} \leq 5 \mu\text{g/mL}$, while for *Colubrina arborescens* (Mill.) Sarg. (bark) IC_{50} was $14.3 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$. Extracts from 11 species, with no ethnobotanical and experimental precedents available, were evaluated given the interest of their use in Cuba. Of these species, the aerial parts of *Baccharis halimifolia* L. var. *angustior* DC and *Oxandra lanceolata* (Sw.) Baill. constituted antiplasmodial sources of moderate IC_{50} values. The rest of the extracts were not active.

Conclusions: These results support the use of *E. tithymaloides*, *S. mahagoni*, *C. arborescens*, *B. halimifolia* y *O. lanceolata* in traditional medicine against malaria in Cuba, which stimulate further studies.

Keywords: Cuba; malaria; traditional medicine; antiplasmodial activity; *Plasmodium berghei*.

Recibido: 27/04/2022

Aceptado: 27/06/2022

Introducción

La malaria continúa siendo un problema de salud grave en el mundo con 241 millones de casos nuevos y 627 000 muertes por esta enfermedad solo en 2020, de las cuales el 93 % procedió de países de la región de África subsahariana, donde también como resultado de la infección malárica durante el embarazo, nacieron 819 000 niños con bajo peso.⁽¹⁾ La emergencia de la resistencia al tratamiento antimalárico con artemisinina y otros fármacos contra *Plasmodium falciparum* implica un riesgo para los esfuerzos por controlar y eliminar esta parasitosis en países endémicos⁽¹⁾ y es un acicate para la búsqueda continua de nuevos compuestos antipalúdicos.⁽²⁾

Estos fármacos se vinculan históricamente con la medicina tradicional, con plantas y otros productos naturales, en diversas culturas. Así se descubrieron los alcaloides de la quina y la artemisinina.⁽³⁾ Sin embargo, entre las diversas especies de plantas usadas en la medicina tradicional, solamente se ha investigado la actividad biológica de una pequeña proporción⁽⁴⁾

y existen regiones específicas que se han estudiado menos que otras (p. ej., solo se registran resultados del 1 % de la flora tropical).⁽⁵⁾

La medicina tradicional es la suma total de conocimientos, habilidades y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias autóctonas de diferentes culturas, ya sean explicables o no, utilizados en el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, diagnóstico, mejora o tratamiento de la salud física y mental.⁽⁶⁾ En Cuba, se formó mediante la mezcla cultural y la sabiduría de varios grupos étnicos. Constituyó una alternativa de fácil acceso para la mayoría de la población con escasos recursos económicos durante el gobierno colonial y hasta 1959. Una rica farmacopea resultó de la práctica de los curanderos, herbolarios, practicantes y parteras. Gran parte de este rico patrimonio acerca del empleo de plantas medicinales en Cuba, incluidas las exóticas, se preserva en forma documental.⁽⁷⁾

Posteriormente, el Sistema Nacional de Salud de Cuba realizó sus primeros intentos de estudios etnobotánicos a partir de 1980, a raíz de la promoción al desarrollo de los recursos de la medicina tradicional por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁸⁾ en 1977. Aunque las autoridades de salud cubanas notificaron el último caso endémico de malaria en 1967, lo cual fue certificado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS),⁽⁹⁾ una valiosa fuente de información se encuentra disponible para identificar el empleo de plantas en la medicina tradicional contra la malaria en Cuba.^(7,10,11,12,13,14,15)

Desde la perspectiva de la etnomedicina, es importante destacar que la utilización tradicional de preparaciones herbarias no necesariamente se relaciona con la posible actividad antiplasmodial de una planta. En comunidades amazónicas afrodescendientes, la elección de especies de plantas para tratar la malaria persigue la finalidad de tratar todos los síntomas relacionados, con frecuencia con propósitos depurativos o de fortalecimiento del organismo, cuya efectividad puede depender de la exposición previa a la infección, de que algunas plantas actúan como antipiréticas o inmunoestimulantes, o a través de la preparación de mezclas de varios ingredientes y de su administración secuencial, entre otros factores.⁽¹⁶⁾

Entre las 63 especies de plantas empleadas en la medicina herbolaria de Cuba contra la malaria,⁽¹⁷⁾ se realizaron reportes de la evaluación de actividad antiplasmodial de extractos de solo diez especies cultivadas en el país.⁽¹⁸⁾ Por lo tanto, queda una proporción significativa de especies por determinar individualmente su actividad, así como la extensión de estudios científicos internacionales para estas, desde los estudios etnobotánicos hasta los ensayos

farmacológicos y finalmente la investigación farmacognóstica,⁽¹⁹⁾ en busca de una explicación científica de la eficacia antimalárica potencial y de evaluar experimentalmente especies poco estudiadas.

El propósito de este trabajo es evaluar la actividad inhibidora *in vitro* frente a *Plasmodium berghei* de extractos de 27 especies de plantas utilizadas en el pasado contra la malaria en Cuba, valorando los precedentes de estudios científicos de estas especies.

Métodos

Identificación y recolecta de especies vegetales

Se seleccionaron por su accesibilidad 27 especies de plantas utilizadas en la medicina tradicional contra la malaria en Cuba, disponibles en el Jardín Botánico Nacional y diferentes localidades de las provincias de La Habana y Artemisa durante 2010-2014. Las muestras testigos de cada especie se depositaron en los herbarios del Instituto de Ecología y Sistemática (HAC) y el del Jardín Botánico Nacional (HAJB) (Tablas 1 y 2). Los nombres científicos con sus autores se relacionan en las tablas citadas. La identificación de las muestras recolectadas se realizó en los herbarios HAC y HAJB. La actualización de los nombres científicos de los taxones se hizo según Greuter & Rankin (2017)⁽²⁰⁾ y la delimitación de las familias según García-Beltrán y otros (2016).⁽²¹⁾

Preparación de extractos

El material vegetal recolectado se lavó previamente con agua potable y se dividió en pequeñas porciones con una tijera para facilitar su secado en una estufa con recirculación de aire (P/G, República Popular China) a 38 °C; luego se obtuvieron partículas menores de 2 mm con ayuda de un molino de fabricación artesanal.

Los extractos se elaboraron por el método de maceración a partir del material seco, a razón de 20 g de este en 100 mL de disolvente (etanol al 80 % [Merck, Alemania]) durante 7 días.⁽²²⁾ Para el procedimiento consecutivo de posextracción se siguieron las recomendaciones descritas.^(23,24) El solvente se eliminó por evaporación en recipientes abiertos en campana de extracción (CHC Lab Co., Corea del Sur) durante 24 horas y el residuo acuoso remanente se

congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se pasó a liofilización (Edwards, Reino Unido). Cada muestra liofilizada se conservó a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ por un periodo con mediana de 55 días (mínimo 3/máximo 70 días) hasta su análisis. Las soluciones madre se prepararon a 20 mg/mL en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma, Estados Unidos de América [EE. UU.]) al 100 % y se evaluaron mediante el ensayo que se describe a continuación.

Ensayo de actividad antiplasmodial *in vitro*

Se utilizó la cepa ANKA de *Plasmodium berghei* sensible a la cloroquina (donada por el Laboratorio de Microbiología, Parasitología e Higiene de la Universidad de Amberes, Bélgica). La infección con eritrocitos parasitados se mantuvo mediante pases sucesivos en ratones Balb/C entre 18 y 22 g de peso, libres de patógenos específicos suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Los ratones se colocaron en jaulas en grupos de 5 animales con acceso libre al agua y los alimentos, ciclos de luz-oscuridad de 12 h/12 h, temperatura de $20\text{-}24\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de 70 %. Se cumplieron los principales requerimientos internacionales para la experimentación biomédica con animales⁽²⁵⁾ y el proyecto se aprobó por el Comité de ética del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (CEI-IPK 18-12).

Los ensayos se realizaron como se describió previamente.⁽²⁶⁾ Se añadieron $100\text{ }\mu\text{L}$ de glóbulos rojos infectados suspendidos en medio de cultivo RPMI-1640 (Sigma, EE. UU.) suplementado con suero fetal bovino inactivado al 20 % (del mismo origen) (con 0,5-1 % de parasitemia, más del 70 % de formas anulares y 2 % de hematocrito) a cada pocillo, que contenía $100\text{ }\mu\text{L}$ de extractos de plantas prediluidos con el citado medio de cultivo, a concentraciones entre $0,8\text{-}50\text{ }\mu\text{g/mL}$, en placas de cultivo de 96 pocillos (Nunc, EE. UU.). Se incluyeron controles de DMSO (0,5 %) y cultivos no tratados. Después de 18 h de incubación a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, se determinó microscópicamente la inhibición de la multiplicación hasta el estado de esquizontes maduros mediante la tinción con Giemsa (Empresa de Producción de Biológicos Carlos J. Finlay, Cuba) y se calculó la concentración inhibidora media (CI_{50}) por interpolación lineal. Cada experimento se repitió dos veces. Se utilizó difosfato de cloroquina (Sigma, EE. UU.) como fármaco de referencia con diluciones dobles entre 2,0-128 ng/mL.

Categorización de la actividad antiplasmodial

Se realizó una revisión de referencias de artículos científicos buscados mediante la base de datos PubMed y los localizadores Google académico, LILACS y Scielo. También se emplearon libros en formato impreso. En el periodo entre agosto y octubre de 2021, se utilizaron como términos de búsqueda las palabras: “malaria”, “etnobotánica”, “plantas medicinales”, “antiplasmodial” y el nombre científico de cada una de las 27 especies de plantas en cuestión. Las ecuaciones de búsqueda fueron: (malaria) AND (etnobotánica), (malaria) AND (plantas medicinales), (especie) AND (antiplasmodial), (especie) AND (malaria), en español o inglés según el sitio web.

Se incluyó todas las publicaciones en estos idiomas, sin límite de fecha, para identificar la historia de reportes de estudio del empleo tradicional de la especie de planta medicinal, para lo cual se formaron dos grupos: con antecedentes y sin antecedentes disponibles. Se recogieron los datos de la experimentación previa con los extractos o los compuestos aislados de cada especie de planta en ensayos biológicos con modelos *in vitro* de *Plasmodium* spp. y la actividad se clasificó en: Inactiva ($CI_{50} > 20 \mu\text{g/mL}$); moderada ($CI_{50} 11-20 \mu\text{g/mL}$); buena ($CI_{50} 6,0-10 \mu\text{g/mL}$) y muy buena ($CI_{50} \leq 5,0 \mu\text{g/mL}$), de acuerdo con *Tajbakhsh* y otros.⁽²⁷⁾ Estos rangos también se aplicaron a los resultados de laboratorio obtenidos en este trabajo. Los resultados se presentaron como tabla de datos y se procesaron cualitativamente.

Resultados

La tabla 1 muestra la actividad antiplasmodial *in vitro* frente a *P. berghei* de los extractos de 16 especies de las cuales, en la revisión de la literatura científica, se hallaron precedentes de su utilización en la medicina tradicional de otros países (la mayoría en el continente americano y otras coincidentemente se usaron en África, y con menor frecuencia en Asia) o de actividad inhibidora *in vitro* en los rangos especificados (principalmente frente a *P. falciparum*). Siete especies no mostraron coincidencia entre la actividad en los rangos que aparecen en los antecedentes y los determinados experimentalmente. Solo los extractos hidroalcohólicos de *Euphorbia tithymaloides* L. (partes aéreas) y *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. (corteza) fueron activos con $CI_{50} \leq 5 \mu\text{g/mL}$, mientras para *Colubrina arborescens* (Mill.) Sarg. (corteza), la CI_{50} se situó entre 11-20 $\mu\text{g/mL}$.

La tabla 2 muestra la actividad antiplasmodial *in vitro* frente a *P. berghei* de los extractos de 11 especies de plantas que se probaron por el interés de su empleo en Cuba, sin precedentes etnobotánicos y experimentales disponibles. Estos mostraron a las partes aéreas de *Baccharis halimifolia* L. var. *angustior* DC y de *Oxandra lanceolata* (Sw.) Baill., como fuentes de actividad antiplasmodial de valores moderados de CI₅₀ entre 11-20 µg/mL. El resto de los extractos de nueve especies no fueron activos. El valor de CI₅₀ de cloroquina estuvo en el rango esperado (15-18 ng/mL).

Tabla 1 - Evaluación de la actividad inhibidora *in vitro* frente a *Plasmodium berghei* de plantas cultivadas en Cuba con antecedentes de utilización en la medicina tradicional contra la malaria en países de varios continentes o de determinación de concentración inhibidora media *in vitro*

Nombre científico (nombre común)	Familia	Antecedentes y evaluación de la actividad antiplasmodial <i>in vitro</i>							
		Continentes representados por su utilización tradicional	Categorización de la actividad inhibidora <i>in vitro</i> contra <i>Plasmodium</i>	Lugar de colecta	Fecha de colecta	Recolección testigo (herbario donde se encuentra depositada)	Parte de la planta extraída	CI ₅₀ ± DE frente a <i>P. berghei</i> (µg/mL)	Categorización
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B. L. Burtt & R. M. Sm. (colonia)	Zingiberaceae	América ⁽²⁸⁾	Inactiva ⁽²⁹⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2010	HFC87096 (HAJB)	Hojas	> 50	Inactiva
<i>Canella winterana</i> (L.) Gaert. (cúrbana)	Canellaceae	ND	Muy buena ⁽³⁰⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Junio/2014	HFC88133 (HAJB)	Corteza	37,8 ± 7,2	Inactiva
<i>Coffea arabica</i> L. (café)	Rubiaceae	América ^(28,31,32)	Buena ⁽³³⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HFC88022 (HAJB)	Hojas	> 50	Inactiva
<i>Colubrina arborescens</i> (Mill.) Sarg. (bijaguara)	Rhamnaceae	América ⁽³⁴⁾	ND	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HFC88020 (HAJB)	Hojas	> 50	Inactiva
							Corteza	14,3 ± 1,9	Moderada
<i>Cyperus involucratus</i> Rottb. (paragüita chino)	Cyperaceae	América ⁽³¹⁾	ND	La Habana, Reperto Fraga	Octubre/2011	HAC43028 (HAC)	Partes Aéreas	> 50	Inactiva
<i>Euphorbia tithymaloides</i> L. (ítamo real)	Euphorbiaceae	Asia ⁽³⁵⁾	Muy buena ⁽³⁵⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HFC88014 (HAJB)	Partes aéreas	4,8 ± 1,08	Muy buena
<i>Helianthus annuus</i> L. (girasol)	Asteraceae	América, África, Indonesia ^(31,36,37)	Muy buena ⁽³⁸⁾	La Habana, Reperto Barbosa	Mayo/2011	HAC42672 (HAC)	Flores	> 50	Inactiva

<i>Jatropha gossypifolia</i> L. (tuatúa)	Euphorbiaceae	América, África ^(32,39,40)	Inactiva ⁽³⁹⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HFC88024 (HAJB)	Raíz	23,8 ± 4,4	Inactiva
<i>Momordica charantia</i> L. (cundeamor)	Cucurbitaceae	América, África, Asia ^(31,41,42,43)	Moderada ⁽⁴⁴⁾	La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos	Junio/2010	HAC43052 (HAC)	Partes aéreas	37,2 ± 7,7	Inactiva
<i>Phyllanthus amarus</i> Schum. (yerba de la niña)	Phyllanthaceae	América, África, Asia ^(31,37,43,45)	Muy buena a moderada ⁽²⁷⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HFC88019 (HAJB)	Planta completa	> 50	Inactiva
<i>Portulaca pilosa</i> L. (yerba diez del día)	Portulacaceae	América ⁽⁴¹⁾	ND	La Habana, Instituto Pedro Kourí,	Octubre/2011	HAC43059 (HAC)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Saccharum officinarum</i> L. (caña de azúcar)	Poaceae	América, África ^(32,40,41)	ND	La Habana, Guanabacoa	Noviembre/2013	HAC43046 (HAC)	Raíz	> 50	Inactiva
<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link (yerba hedionda)	Fabaceae	América, África ^(28,31,40)	Muy buena a moderada ⁽²⁷⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Junio/2014	HFC88135 (HAJB)	Raíz	> 50	Inactiva
							Hojas	> 50	Inactiva
<i>Swietenia mahagoni</i> (L.) Jacq. (caoba)	Meliaceae	América, África ^(37,39)	Inactiva ⁽³⁹⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HFC88023 (HAJB)	Hojas	40,1 ± 8,58	Inactiva
							Corteza	4,91 ± 0,78	Muy buena
<i>Trichilia havanensis</i> L. (siguaraya)	Meliaceae	América ^(31,46)	ND	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2010	HFC87097 (HAJB)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Zanthoxylum martinicense</i> (Lam.) DC. (ayúa)	Rutaceae	América ⁽³⁹⁾	Inactiva ⁽³⁹⁾	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Junio/2014	HFC88134 (HAJB)	Corteza	28,8 ± 5,47	Inactiva

Legenda: ND: no disponible; (número): referencia bibliográfica; HFC: Serie Herbario Flora de Cuba; HAC: acrónimo del Herbario de la Academia de Ciencias, Instituto de Ecología y Sistemática de Cuba; HAJB: acrónimo del Herbario del Jardín Botánico Nacional; acrónimos según Thiers (2021)⁽⁴⁷⁾; CI₅₀ ± DE: promedio de la concentración inhibitoria media ± desviación estándar.

Tabla 2 - Evaluación de la actividad inhibidora *in vitro* frente a *Plasmodium berghei* de plantas con antecedentes de utilización en la medicina tradicional contra la malaria en Cuba y sin determinación previa de concentración inhibidora media *in vitro*

Nombre científico (nombre común)	Familia	Lugar de colecta	Fecha de colecta	Evaluación de la actividad antiplasmodial			
				Recolección testigo (herbario donde se encuentra depositada)	Parte de la planta extraída	CI ₅₀ ± DE frente a <i>P. berghei</i> (µg/mL)	Categorización
<i>Baccharis halimifolia</i> L. var. <i>angustior</i> DC (tres marías)	Asteraceae	Artemisa, Playa Baracoa	Noviembre/2013	HAC43047 (HAC)	Partes aéreas	15,1 ± 1,01	Moderada
<i>Borrhichia arborescens</i> (L.) DC. (romero de costa)	Asteraceae	Artemisa, Playa Baracoa	Noviembre/2011	HAC43029 (HAC)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Capraria biflora</i> L. (esclaviosa)	Scrophulariaceae	La Habana, Cojímar	Enero/2011	HAC42674 (HAC)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Chrysophyllum cainito</i> L. (caimito)	Sapotaceae	La Habana, La Chata	Noviembre/2011	HAC43057 (HAC)	Hojas	> 50	Inactiva
<i>Ixora coccinea</i> L. (Santa Rita)	Rubiaceae	La Habana, La Chata	Noviembre/2011	HAC43062 (HAC)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Koanophyllum villosum</i> (Sw.) R. King & H. Robins (trebolillo, abrecaminos)	Asteraceae	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2010	HFC87094 (HAJB)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Macroptilium lathyroides</i> (L.) Urb. (contramaligna)	Fabaceae	La Habana, La Chata	Noviembre/2011	HAC43066 (HAC)	Partes aéreas	> 50	Inactiva
<i>Oxandra lanceolata</i> (Sw.) Baill. (yaya)	Annonaceae	La Habana, Jardín Botánico Nacional	Enero/2014	HAC43043 (HAC)	Corteza	> 50	Inactiva
					Partes aéreas	14,04 ± 3,1	Moderada

<i>Pseudoelephantopus spicatus</i> (B. Juss ex Aubl.) C.F. Baker (lengua de vaca)	Asteraceae	La Habana, La Chata	Noviembre/2011	HAC42676 (HAC)	Raíz	> 50	Inactiva
<i>Roystonea regia</i> (Kunth) O. F. Cook. (palma real)	Areaceae	La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos	Junio/2010	HFC87098 (HAJB)	Raíz	> 50	Inactiva
<i>Ruellia tuberosa</i> L. (salta perico)	Acanthaceae	La Habana, Santos Suárez	Junio/2011	HAC43033 (HAC)	Partes aéreas	> 50	Inactiva

Leyenda: ND: no disponible; HFC: Serie Herbario Flora de Cuba; HAC: acrónimo del Herbario de la Academia de Ciencias, Instituto de Ecología y Sistemática de Cuba; HAJB: acrónimo del Herbario del Jardín Botánico Nacional; acrónimos según Thiers (2021)⁽⁴⁷⁾; $CI_{50} \pm DE$: promedio de la concentración inhibitoria media \pm desviación estándar.

Discusión

Los antecedentes de estudios etnobotánicos en otros países y de la actividad antiplasmodial de plantas medicinales argumentan su empleo en los continentes mayoritariamente afectados por esta parasitosis. El estudio de *Willcox* y *Bodeker*⁽⁴⁸⁾ reveló 1277 especies utilizadas para tratar fiebre o malaria, 11 de ellas se usaron en tres continentes, mientras recientemente en una compilación para América Latina se repitieron ocho de estas especies.⁽⁴⁹⁾ El conocimiento de las plantas medicinales empleadas tradicionalmente contra la malaria se puede haber descubierto de forma independiente en diferentes países o comunidades, o transmitido entre ellos, lo cual es probable que sugiera actividad. El número de informes de utilización puede considerarse no solo una medida de la importancia cultural de la acción de una planta en particular para una condición de salud específica, sino también como una base sobre la cual seleccionar especies candidatas para la investigación fitoquímica o farmacológica.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, los ensayos biológicos brindan una explicación científica de la efectividad potencial.⁽¹⁹⁾

Los extractos hidroalcohólicos de *E. tithymaloides* L. (partes aéreas) y *S. mahagoni* (L.) Jacq. (corteza) cultivados en Cuba fueron muy activos. *Euphorbia tithymaloides* L. (Euphorbiaceae) es un arbusto originario del Caribe, distribuido en América tropical e introducido en Asia,⁽⁵⁰⁾ en la que se demostró la presencia de diterpenos jatrofanos oxigenados como moléculas activas.⁽³⁵⁾ *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. (Meliaceae) es un árbol nativo, originario del Caribe, que se halla en América tropical y se introdujo por cultivo en el Viejo Mundo.⁽⁵⁰⁾ La amplia riqueza fitoquímica de esta planta⁽⁵¹⁾ nos plantea la búsqueda de moléculas activas, sin limitación a la probable presencia del limonoide gedunina. Estudios previos definieron que la actividad antiplasmodial de los limonoides puede atribuirse a la presencia del resto carbonilo $\alpha\beta$ -insaturado en las estructuras, que puede estar implicado en reacciones de adición de tipo Michael,⁽⁵²⁾ aunque las variantes que relacionaron estructura-actividad no resultaron en actividad *in vivo* frente a *P. berghei*.⁽⁵³⁾ Este es el primer reporte de actividad antiplasmodial para *C. arborescens* (Mill.) Sarg. (corteza). El género *Colubrina* cuenta con aproximadamente 30 especies, de hábito arbóreo o arbustivo, con distribución principalmente en América.⁽⁵⁴⁾ El tamizaje fitoquímico realizado a los extractos acuoso y etanólico de *C. arborescens* (Mill.) Sarg. permitió detectar varios grupos de metabolitos secundarios: alcaloides, aminoácidos libres, antocianidinas,

azúcares reductores, coumarinas, esteroides, fenoles, saponinas y taninos,⁽⁵⁴⁾ mientras el aislamiento de triterpenos con actividad contra *P. falciparum* se realizó recientemente para *Colubrina asiatica* (L.) Brongn.⁽⁵⁵⁾

Siete especies no mostraron coincidencia entre los rangos de actividad que aparecen en los antecedentes y los determinados experimentalmente. Anteriormente se mencionó a *S. occidentalis* (L.) Link entre las especies que mostraron diferencias sustanciales en la actividad antiplasmodial entre los estudios realizados en Mozambique, Kenya y Congo.⁽²⁷⁾ Algunos factores pueden estar implicados, como la utilización de diferentes solventes de extracción que cambian el rendimiento y el metabolito extraído según su polaridad, la parte de la planta extraída, así como las diferencias geográficas en las áreas de colecta de las plantas;⁽²⁷⁾ pero se añaden la radiación solar, edad, estado fenológico de la planta, nutrición, estrés hídrico, precipitación, interacción con herbívoros, condiciones de recolección del vegetal, interacciones bióticas y la variación estacional, entre otras, que influyen en la producción de metabolitos secundarios.⁽²⁷⁾ Esto es aplicable también a los resultados no concordantes con los precedentes en este estudio. Por las limitaciones que estos factores representan, no se puede excluir la potencialidad antimalárica de las especies en Cuba que al someterlas a ensayo resultaron inactivas, ya que estas deben ser revaluadas en estudios posteriores.

Se ha planteado anteriormente que las preparaciones herbarias multicomponentes sugieren una práctica cultural que hace de las combinaciones un modo de incrementar la acción terapéutica, una vía para detoxificar algunos xenobióticos,⁽⁷⁾ o en otros casos una estrategia para ocultar la fuente verdaderamente activa de la medicación.⁽⁴⁾ Esto estimula a investigar la posibilidad de incrementar la actividad antiplasmodial con combinaciones herbarias originalmente descritas para plantas cuyos extractos no mostraron actividad, como *J. gossypifolia* L.,⁽¹⁴⁾ *P. amarus* Schum.^(10,11) y *A. zerumbet*. (Pers.) B. L. Burt & R. M. Sm.⁽⁷⁾ La malaria causada por *P. berghei* es un modelo bien conocido para la investigación *in vivo* de la eficacia antipalúdica. Los ensayos de inhibición *in vitro* de la maduración de esquizontes permiten determinar la actividad intrínseca de los compuestos sin la interferencia de factores del huésped. Los ensayos *in vitro* contra *P. falciparum* y *P. berghei*, aunque con especies diferentes, permiten identificar extractos con actividad inhibidora y ambos preceden las pruebas *in vivo* con *P. berghei*,⁽²⁶⁾ de modo que estos ensayos en general se

complementaron al revisar un gran número de estudios de plantas africanas.⁽²⁷⁾ Experiencias positivas se derivan también de estudios etnofarmacológicos previos con plantas cultivadas en Cuba con antecedentes de utilización contra la malaria, que analizaron la actividad antiplasmodial de extractos etanólicos de *Bambusa vulgaris* Schrad. ex H.L. Wendl,⁽⁵⁶⁾ *Picramnia pentandra* Sw.,⁽⁵⁶⁾ *Parthenium hysterophorus* L.,^(56,57) *Argemone mexicana* L.⁽⁵⁷⁾ y *Scutellaria havanensis* Jacq.,⁽⁵⁸⁾ potencialmente activos, mientras no fueron activas las preparaciones de *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl,⁽⁵⁶⁾ *Bursera simaruba* (L.) Sarg.,⁽⁵⁶⁾ *Tamarindus indica* L.⁽⁵⁶⁾ e *Indigofera suffruticosa*⁽⁵⁹⁾ Mill.

Diversos estudios etnobotánicos han encontrado resultados en los que alrededor de la mitad de los reportes de especies se citaron solo una vez en la literatura internacional,^(48,49) los cuales pueden relacionarse con la presencia de la flora neotropical que abarca una gran proporción de especies asociadas a pequeños hábitat, en climas inusuales, con cierta restricción a esas raras condiciones o a fragmentos de hábitat ocasionados por barreras de dispersión,⁽⁶⁰⁾ cuyas propiedades medicinales se pueden haber pasado por alto.⁽⁴⁹⁾ Estos eventos justifican la evaluación de especies de plantas medicinales sin antecedentes de repetición de reportes de empleo tradicional o de actividad antiplasmodial. Sin embargo, solamente se encontró actividad antiplasmodial moderada para las especies nativas *B. halimifolia* L. var. *angustior* DC y *O. lanceolata* (Sw.) Baill.

El género *Baccharis* incluye varias especies utilizadas contra la fiebre o la malaria en América.⁽²⁸⁾ Se han aislado diterpenoides tipo clerodano, triterpenoides y compuestos fenólicos antipalúdicos de *Baccharis dracunculifolia* DC., especie endémica del sur de Suramérica.⁽⁶¹⁾ *Baccharis halimifolia* L. var. *angustior* (DC) Herrera es endémica de Cuba y este es el primer estudio sobre su posible actividad antiplasmodial. Antecedentes investigaciones que determinaron la composición química de su aceite esencial.⁽⁶²⁾

Oxandra lanceolata (Sw.) Baill. posee una distribución geográfica muy restringida. Por lo tanto, la detección de actividad antiplasmodial *in vitro* es un hallazgo original. No se registró precedente de uso como antipalúdico o resultado positivo de la evaluación antiplasmodial para el género *Oxandra*, a diferencia de otros géneros de la familia Annonaceae. Sobre esta especie se realizaron previamente estudios del aceite esencial de hojas, sin referencia a su actividad biológica.⁽⁶³⁾

La región del Caribe se reconoce mundialmente por su vasta biodiversidad vegetal, tanto de especies medicinales como alimentarias. Cuba se considera uno de los países con la más alta biodiversidad, donde más de la mitad de las especies de plantas vasculares son nativas.⁽²⁰⁾ El sistema nacional de salud cubano confiere importancia al desarrollo de la medicina natural, pero el enorme potencial terapéutico de la flora asociada con la utilización tradicional aún necesita evidencias científicas. Se requiere un incremento de las investigaciones con esta finalidad.⁽⁶⁴⁾ En correspondencia, este trabajo evaluó la actividad inhibidora *in vitro* frente a *Plasmodium berghei* de extractos de 27 especies de plantas usadas en el pasado contra la malaria en Cuba.

Conclusiones

Los resultados de la evaluación de *Euphorbia tithymaloides* L. y *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. y sus antecedentes apoyan la aplicación en el pasado de estas especies en medicina tradicional en Cuba. Además, otras tres especies nativas: *Oxandra lanceolata* (Sw.) Baill., *Baccharis halimifolia* L. var. *angustior* (DC) Herrera y *Colubrina arborescens* (Mill.) Sarg. mostraron actividad antiplasmodial moderada, lo cual estimula a ampliar su estudio. La potencial actividad antimalárica de otras especies de plantas, de acuerdo con sus antecedentes internacionales, debe ser revaluada en estudios posteriores.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente al Dr.C. Juan Abreu Payrol por las recomendaciones a la redacción inicial del manuscrito y a los curadores de los herbarios HAC y HAJB por facilitarnos el procesamiento de las muestras vegetales.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la malaria 2021. Ginebra: OMS; 2021 [acceso 01/03/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040496>

2. Giannangelo C, Fowkes FJI, Simpson JA, Charman SA, Creek DJ. Ozonide Antimalarial Activity in the Context of Artemisinin-Resistant Malaria. *Trends Parasitol.* 2019;35(7):529-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.05.002>
3. Ceravolo P, Aguiar C, Adebayo O, Krettli U. Studies on Activities and Chemical Characterization of Medicinal Plants in Search for New Antimalarials: A Ten Year Review on Ethnopharmacology. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:734263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.734263>
4. Ungogo MA, Ebiloma GU, Ichoron N, Igoli JO, de Koning HP, Balogun EO. A Review of the Antimalarial, Antitrypanosomal, and Antileishmanial Activities of Natural Compounds Isolated from Nigerian Flora. *Front Chem.* 2020;8:617448. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.617448>
5. Panda SK, Luyten W. Antiparasitic activity in Asteraceae with special attention to ethnobotanical use by the tribes of Odisha, India. *Parasite.* 2018;25:10. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2018008>
6. Che CT, George V, Ijiru TP, Pushpangadan P, Andrae-Marobela K. Traditional medicine. Chapter 2 en *Pharmacognosy*. London: Academic Press; 2017. p. 15-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00002-0>
7. Cano JH, Volpato G. Herbal mixtures in the traditional medicine of eastern Cuba. *J Ethnopharmacol.* 2004; 90(2-3):293-316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.10.012>
8. Morón FJ. La medicina tradicional y natural en el sistema nacional de salud en Cuba. *Rev Cubana Plant Med.* 2009 [acceso 19/01/2022];14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000400001
9. OMS/OPS. Informe para la certificación y registro de la erradicación de la malaria en Cuba [documento oficial]. Washington, DC: OMS-OPS; 1972.
10. Cabrera L. El Monte. La Habana: Ediciones CR; 1954.
11. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1974.
12. Fuentes VR, Granda MM. Estudios de la medicina tradicional en Cuba. I. *Rev Plantas Med.* 1982;2:25-46.
13. Carreras Padrón AA. Remedios empíricos recogidos en la antigua provincia de Camagüey. *Rev Signos.* 1982;29:106-21.

14. Seoane J. El folclor médico de Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Sociales; 1984.
15. Fuentes VR, Granda MM. Estudios sobre la medicina tradicional en Cuba. III. Rev Cubana Farm. 1988;22(3):77-90.
16. Oliveira DR, Krettli AU, Aguiar AC, Leitão GG, Vieira MN, Martins KS, *et al.* Ethnopharmacological evaluation of medicinal plants used against malaria by quilombola communities from Oriximiná, Brazil. J Ethnopharmacol. 2015;173:424-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.035>
17. Mendiola Martínez BJ, Fernández-Calienes Valdés A. Recopilación retrospectiva del uso de plantas en medicina tradicional contra la malaria en Cuba. Dominguezia. 2022 [en prensa].
18. González Sanz L. Precedentes en la investigación de la actividad antiplasmodial de especies de plantas utilizadas en la medicina tradicional contra la malaria en Cuba [tesis]. La Habana: Universidad de La Habana; 2021.
19. Schultz F, Anywar G, Quave CL, Garbe LA. A Bibliographic Assessment Using the Degrees of Publication Method: Medicinal Plants from the Rural Greater Mpigi Region (Uganda). Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:6661565. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6661565>
20. Greuter W, Rankin R. Plantas vasculares de Cuba. Inventario preliminar. 2.^{da} ed. actualizada de Espermatófitos de Cuba con inclusión de los Pteridófitos. Berlín: BGBM Press; 2017. DOI: <https://doi.org/10.3372/cubalist.2017.1>
21. García-Beltrán JA, Granado Pérez L, Bécquer ER. Las familias de angiospermas de la flora de Cuba: visión diagnóstica desde los sistemas filogenéticos. Rev Jard Bot Nac. 2017;38:65-117.
22. Ministerio de Salud Pública. Medicamentos de origen vegetal: extractos y tinturas: proceso tecnológico. Norma Ramal de Salud Pública (NRSP) 311. La Habana: MINSAP; 1991.
23. Amoah LE, Kakaney C, Kwansa-Bentum B, Kusi KA. Activity of Herbal Medicines on *Plasmodium falciparum* Gametocytes: Implications for Malaria Transmission in Ghana. PLoS ONE. 2015;10(11):e0142587. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142587>
24. Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, Maes L. Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. J Ethnopharmacol. 2006;106(3):290-302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003>

25. Unión Europea (European Union). Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union L. 2010;276.
26. Mendiola J, Regalado EL, Díaz-García A, Thomas OP, Fernández-Calienes A, Rodríguez H, *et al.* In vitro antiplasmodial activity, cytotoxicity and chemical profiles of sponge species of Cuban coasts. Nat Prod Res. 2014;28:312-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.861835>
27. Tajbakhsh E, Kwentí TE, Kheyri P, Nezaratizade S, Lindsay DS, Khamesipour F. Antiplasmodial, antimalarial activities and toxicity of African medicinal plants: A systematic review of literature. Malar J. 2021;20(1):349. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03866-0>
28. Tomchinsky B, Ming LC, Kinupp VF, Hidalgo AF, Chaves FCM. Ethnobotanical study of antimalarial plants in the middle region of the Negro River, Amazonas, Brazil. Acta Amaz. 2017;47:203-12. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4392201701191>
29. Mendiola J, Pino JA, Fernández-Calienes A, Mendoza D, Herrera P. Chemical composition and in vitro antiplasmodial activity of essential oils of leaves and flowers of *Alpinia zerumbet* grown in Cuba. Pharmacology On Line. 2015 [acceso 01/03/2022];2:1-5. Disponible en: https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2015_2
30. Grace MH, Lategan C, Mbeunkui F, Graziose R, Smith PJ, Raskin I, *et al.* Antiplasmodial and cytotoxic activities of drimane sesquiterpenes from *Canella winterana*. Nat Prod Commun. 2010;5(12):1869-72. PMID: 21299109.
31. Milliken W. Plants for malaria, plants for fever. Medicinal species in Latin America – a bibliographic survey. Kew, United Kingdom: Ed. The Royal Botanic Gardens; 1997.
32. Ruiz L, Ruiz L, Maco M, Cobos M, Gutierrez-Choquevilca AL, Roumy V. Plants used by native Amazonian groups from the Nanay River (Peru) for the treatment of malaria. J Ethnopharmacol. 2011;133(2):917-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.039>
33. Lacroix D, Prado S, Kamoga D, Kasenene J, Namukobe J, Krief S, *et al.* Antiplasmodial and cytotoxic activities of medicinal plants traditionally used in the village of Kiohima, Uganda. J Ethnopharmacol. 2011;133(2):850-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.013>

34. Hirschhorn HH. Botanical remedies of South and Central America, and the Caribbean: an archival analysis. Part I. J Ethnopharmacol. 1981;4(2):129-58. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(81\)90032-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(81)90032-5)
35. Mongkolvisut W, Sutthivaiyakit S. Antimalarial and antituberculous poly-O-acylated jatrophone diterpenoids from *Pedilanthus tithymaloides*. J Nat Prod. 2007;70(9):1434-8. DOI: <https://doi.org/10.1021/np070174v>
36. Ekasari W, Widya Pratiwi D, Amanda Z, Suciati Widyawaruyanti A, Arwati H. Various Parts of *Helianthus annuus* Plants as New Sources of Antimalarial Drugs. Evid Based Complement Alternat Med. 2019;2019:7390385. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7390385>
37. Oladeji OS, Oluyori AP, Bankole DT, Afolabi TY. Natural Products as Sources of Antimalarial Drugs: Ethnobotanical and Ethnopharmacological Studies. Scientifica (Cairo). 2020;2020:7076139. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7076139>
38. Ekasari W, Putri A, Winata C, Putri N, Hamsidi R, Arwati H, *et al.* Antimalarial Activity of Multiple Dose on *Plasmodium berghei* Infected Mice and Heme Detoxification Inhibitory Activity of *Helianthus annuus* L. Leaf Extract. FABAD J Pharm Sci. 2020 [acceso 01/03/2022];45(2):145-52. Disponible en: <https://app.trdizin.gov.tr/publication/paper/detail/TkRVeE5UVTNOdz09>
39. Antoun MD, Ramos Z, Vazques J, Oquendo I, Proctor GR, Gerena L, *et al.* Evaluation of the flora of Puerto Rico for in vitro antiplasmodial and antimycobacterial activities. Phytother Res. 2001;15(7):638-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.880>
40. Asase A, Akwetey GA, Achel DG. Ethnopharmacological use of herbal remedies for the treatment of malaria in the Dangme West District of Ghana. J Ethnopharmacol. 2010;129(3):367-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.001>
41. Veiga JB, Scudeller VV. Etnobotânica e medicina popular no tratamento de malária e males associados na comunidade ribeirinha Julião – baixo Rio Negro (Amazônia Central). Rev Bras Plantas Med. 2015;17:737-47. DOI: https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_039
42. Verma AK, Kumar M, Bussmann RW. Medicinal plants in an urban environment: the medicinal flora of Banares Hindu University, Varanasi, Uttar Pradesh. J Ethnobiol Ethnomed. 2007;3:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-4269-3-35>

43. Pan WH, Xu XY, Shi N, Tsang SW, Zhang HJ. Antimalarial Activity of Plant Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1382. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051382>
44. Muñoz V, Sauvain M, Bourdy G, Callapa J, Bergeron S, Rojas I, et al. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. Part I. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by the Chacobo Indians. *J Ethnopharmacol.* 2000;69(2):127-37. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00148-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00148-8)
45. Nguyen-Pouplin J, Tran H, Tran H, Phan TA, Dolecek C, Farrar J, et al. Antimalarial and cytotoxic activities of ethnopharmacologically selected medicinal plants from South Vietnam. *J Ethnopharmacol.* 2007;109(3):417-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.08.011>
46. Castro O, Barrios M, Chinchilla M, Guerrero O. Chemical and biological evaluation of the effect of plant extracts against *Plasmodium berghei*. *Rev Biol Trop.* 1996;44(2A):361-7. PMID: 9246360.
47. Thiers B [actualización continua]. Index Herbariorum: A global directory of public herbaria and associated staff. New York: New York Botanical Garden's Virtual Herbarium; 2021 [acceso 20/05/2021]. Disponible en: <http://sweetgum.nybg.org/science/ih/>
48. Willcox ML, Bodeker G. Traditional herbal medicines for malaria. *BMJ.* 2004;329(7475):1156-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7475.1156>
49. Milliken W, Walker BE, Howes MR, Forest F, Nic Lughadha E. Plants used traditionally as antimalarials in Latin America: Mining the tree of life for potential new medicines. *J Ethnopharmacol.* 2021;279:114221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114221>
50. Acevedo-Rodríguez P, Strong MT. Catalogue of seed plants of the West Indies. Washington D.C.: Smithsonian Institution, Scholarly Press; 2012.
51. Sun YP, Jin WF, Wang YY, Wang G, Morris-Natschke SL, Liu JS, et al. Chemical Structures and Biological Activities of Limonoids from the Genus *Swietenia* (Meliaceae). *Molecules.* 2018; 23(7):1588. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071588>
52. Tajuddeen N, Van Heerden FR. Antiplasmodial natural products: an update. *Malar J.* 2019;18(1):404. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3026-1>
53. Schwikkard S, Van Heerden FR. Antimalarial activity of plant metabolites. *Nat Prod Rep.* 2002;19(6):675-92. DOI: <https://doi.org/10.1039/b008980j>

54. Galardis MMB, Santana- Machado D, Corría-Sánchez W. Evaluación de la actividad antimicrobiana de los extractos de las hojas de *Colubrina arborescens* (Mill.) Sarg. Química Viva. 2017 [acceso 01/03/2022];2(16):31-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/863/86352507005.pdf>
55. Sangsopha W, Kanokmedhakul K, Lekphrom R, Kanokmedhakul S. Chemical constituents and biological activities from branches of *Colubrina asiatica*. Nat Prod Res. 2018;32(10):1176-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1320787>
56. Valdés AFC, Martínez JM, Lizama RS, Gaitén YG, Rodríguez DA, Payrol JA. In vitro antimalarial activity and cytotoxicity of some selected Cuban medicinal plants. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2010;52:197-201. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0036-46652010000400006>
57. Fernández-Calienes A, Mendiola J, Scull R, Morier L, Linares R, Mendoza D, *et al.* Actividad antiplasmodial de lactonas de *Parthenium hysterophorus* L. y alcaloides de *Argemone mexicana* L. en Cuba. Rev Cubana Med Trop. 2016 [acceso 01/03/2022];68(2):136-47. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602016000200003
58. Fernández-Calienes A, Monzote L, Sariego I, Marrero D, Morales CL, Mendiola J, *et al.* Antiprotozoal screening of the Cuban native plant *Scutellaria havanensis*. Pharm Biol. 2016;54(12):3197-3202. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1216130>
59. Rodríguez-Pérez M, Martínez JM, Rivero LR, Álvarez HMH, Valdez AFC, Rodríguez DA, *et al.* Evaluación de la actividad antimalárica de algunas plantas utilizadas en la medicina tradicional cubana. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2006 [acceso 01/03/2022];27(3):197-205. Disponible en: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/547>
60. Morueta-Holme N, Enquist BJ, McGill BJ, Boyle B, Jørgensen PM, Ott JE, *et al.* Habitat area and climate stability determine geographical variation in plant species range sizes. Ecol Lett. 2013;16(12):1446-54. DOI: <https://doi.org/10.1111/ele.12184>
61. Bero J, Quetin-Leclercq J. Natural products published in 2009 from plants traditionally used to treat malaria. Planta Med. 2011;77(6):631-40. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250405>

62. Pino DA, Marbot R, Payo A, Chao D, Herrera P. Aromatic Plants from Western Cuba. V: Composition of the Leaf Oils of *Baccharis halimifolia* L. and *Eugenia foetida* (Sw.) Willd. J Essential Oil Res. 2006;18:266-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2006.9699083>
63. Pino DA, Marbot R, Payo A, Chao D, Herrera P, Marti MP. Leaf Oil of *Oxandra lanceolata* (Sw.) Baill. from Cuba. J Essential Oil Res. 2005;17:567-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2005.9698997>
64. Maury GL, Rodríguez DM, Hendrix S, Arranz JCE, Boix YF, Pacheco AO, *et al.* Antioxidants in Plants: A Valorisation Potential Emphasizing the Need for the Conservation of Plant Biodiversity in Cuba. Antioxidants (Basel). 2020;9(11):1048. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9111048>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Aymé Fernández-Calienes Valdés.

Curación de datos: Aymé Fernández-Calienes Valdés, Judith Mendiola Martínez, Leynet González Sanz.

Análisis formal: Aymé Fernández-Calienes Valdés, Judith Mendiola Martínez.

Investigación: Aymé Fernández-Calienes Valdés, Judith Mendiola Martínez, Ramón Scull Lizama, Eldis R. Bécquer Granados, Pedro Pablo Herrera Oliver.

Administración del proyecto: Aymé Fernández-Calienes Valdés.

Redacción - borrador original: Judith Mendiola Martínez.

Redacción - revisión y edición: Aymé Fernández-Calienes Valdés, Judith Mendiola Martínez, Ramón Scull Lizama, Leynet González Sanz, Eldis R. Bécquer Granados.

Financiamiento

Agradecemos el apoyo del proyecto del Ministerio de Salud Pública de Cuba asociado al programa de Medicina Natural y Tradicional vinculado.