



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**ESTADO DEL ARTE DEL GÉNERO *AGERATINA*
CON ÉNFASIS EN *A. pazcuarensis***

T E S I N A

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

ROBLES BARON MITZI ANDREA

DIRECTOR DE TESINA:

ESPINOSA GONZÁLEZ ADRIANA MONTSERRAT²⁰



LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de obtener una formación profesional.

La directora de este proyecto la Dra. Adriana Montserrat Espinosa González, este trabajo fue realizado en el laboratorio de Fitoquímica de la Unidad de Biotecnología y Prototipos(UBIPRO).

Al comité tutor, integrado por el Dr Jose Guillermo Avila Acevedo, el Dr Roberto Eduardo Lopez Urrutia y la Dra. Rocío Serrano Parrales.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue posible gracias al proyecto de CONACYT A1-S-14605 “Estudio de la actividad fotoquimioprotectora de algunas plantas mexicanas”.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue posible gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM con el proyecto, IN221120.

DEDICATORIAS PERSONALES

A mis padres, por el apoyo durante este largo camino, gracias por la paciencia, el amor y la dedicación con la que siempre me cuidan. Mis hermanas, Mariana y Carolina, gracias por hacerme volver a la realidad y hacerme feliz en todos los momentos que lo necesito, saben que son mi rayito de luz, las amo.

Abue Mago, durante toda mi vida me has cuidado y alentado, gracias por ser mi mejor amiga, ahora y para siempre. Al resto de mi familia, a mis tíos (Arturo, Nancy y Araceli), primas (Orly y Sarah), y mi sobrino Oliver, por siempre tener tiempo para oír las locuras de la bióloga de la familia y mis extensas explicaciones.

Los amigos que me regaló la universidad para esta aventura, Jaz, Jaz, Carlos, Uli, Mariana, Made, San, Fat, Alo y Jess, gracias por hacer que lo ordinario parezca extraordinario y hacer de esta época siempre mejor. Isla por apoyarme desde siempre. Roced y Alba siempre han sido mi ancla gracias por nunca soltarme.

A mi pequeña gran familia de Fitoquímica, a la Dra Montse por adoptarme, guiarme y siempre tener tiempo para mi, gracias por inspirarme a ser la mejor versión de mi misma; Dra Ana gracias por todos los consejos que me brindó.

A los nuevos amigos del HCM, Pao, Gillian, Richi, Ale y Zindy, por acompañarme y motivarme al final de este camino.

Al universo por su inmensa entropía y a los azares del destino que me llevaron al amor de mi vida, la biología, que hoy más que nunca sé que nací para ser bióloga.

Y sin estar buscando, te vi, en el auge del momento...

ÍNDICE

1	RESUMEN	7
2	INTRODUCCIÓN	8
3	CONCEPTOS GENERALES	9
4	GÉNERO <i>Ageratina</i>	15
5	<i>A. pazcualensis</i>	16
6	OBJETIVOS	17
7	METODOLOGÍA	17
8	USOS TRADICIONALES DEL GÉNERO <i>Ageratina</i>	18
9	ESTUDIOS FITOQUÍMICOS	18
10	ACTIVIDADES BIOLÓGICAS	21
11	POSIBLE perfil fitoquímico y ACTIVIDADES DE <i>A. pazcualensis</i>	27
12	CONCLUSIONES	30
13	LITERATURA CITADA	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Metabolitos secundarios vegetales y sus rutas metabólicas. Se presentan sombreados los precursores provenientes del metabolismo primario de la planta	10
Figura 2	Terpenos más conocidos	12
Figura 3	Alcaloides más conocidos	13
Figura 4	Ejemplos de estructuras de compuestos fenólicos	15
Figura 5	<i>Ageratina pazcuarensis</i>	17
Figura 6	Metabolitos secundarios presentes en el género <i>Ageratina</i>	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Concentración de datos de las especies del género <i>Ageratina</i>	29
---------	--	----

1. RESUMEN

Los productos naturales han sido utilizados por diversas culturas desde la época prehispánica. México cuenta con una extensa herencia sobre el uso y propiedades medicinales de una enorme cantidad de plantas, tal es el caso del género *Ageratina*. Dentro del género se ha reportado la presencia de benzofuranos, crómenos, flavonoides, poliacetilenos, sesquiterpenos, diterpenos y triterpenos, los cuales poseen actividad antiinflamatoria, antitumoral, antifúngica y citotóxica. El objetivo de este trabajo fue conocer el perfil fitoquímico y las actividades biológicas reportadas para el género *Ageratina*, así como las posibles actividades de *A. pazcuarensis*. Se realizó una búsqueda de artículos relacionados con el género *Ageratina*, seleccionando de entre ellos 20 de los cuales el 43.3% presentan compuestos fenólicos en su composición química, mientras que el 36.7% menciona terpenos, el 3.3% alcaloides y el 16.7% no reporta compuestos. La actividad biológica más común en el género fue citotóxica y antitumoral, seguida de la antifúngica y antimicrobiana. De acuerdo al análisis de los compuestos reportados para el género se estima que *A. pazcuarensis* presenta un perfil similar al de sus congéneres, es decir, poseerá compuestos fenólicos, terpenos y alcaloides. Así mismo presentará alguna de las actividades que ya hemos descrito anteriormente (antiinflamatoria, citotóxica, antitumoral, antifúngica, antimicrobiana, antidiarreica, antiprotozoarios, cicatrizante, anti insecticida, antioxidante, antiviral, antinociceptiva y mecanismos gastroprotectores).

2. Introducción

Los productos naturales han sido utilizados por diversas culturas desde la época prehispánica. México cuenta con un extenso conocimiento sobre el uso y propiedades medicinales de una enorme cantidad de plantas. Actualmente, la mayoría de los grupos étnicos de México practican la medicina tradicional, en la que las plantas son su principal recurso terapéutico. Estudios fitoquímicos, etnobotánicos y farmacológicos de la flora medicinal del país resultan importantes, para la obtención de extractos biológicamente activos y de fármacos novedosos clínicamente útiles para el tratamiento de enfermedades (Ríos *et al.*, 2012).

Los metabolitos secundarios presentes en las plantas no poseen función aparente en el metabolismo primario, sin embargo, tienen implicación ecológica en los procesos de adaptación de las plantas, como en el establecimiento de simbiosis con otros organismos y atracción de polinizadores, dispersores de semillas y frutos. Entre las funciones fisiológicas se puede resaltar el transporte y almacenamiento de compuestos (alcaloides y pectinas), actividad alelopática o como fitoalexina (terpenos y compuestos fenólicos), fotoprotectoras (compuestos fenólicos como flavonoides) y en respuesta al daño mecánico o hídrico (terpenos y alcaloides) (Pérez-Alonso y Jimenez, 2011).

La síntesis activa de metabolitos secundarios es inducida cuando las plantas son expuestas a condiciones adversas como, ataque de herbívoros (artrópodos y vertebrados), microorganismos (virus, bacterias y hongos), la competencia por suelo, luz, nutrientes y exposición a radiación solar (Sepúlveda *et al.*, 2003).

Las plantas presentan actividades biológicas relacionadas a los metabolitos secundarios que poseen, tal es el caso del género *Ageratina* -perteneciente a la familia Asteraceae- el cual está conformado por hierbas anuales y arbustos. Comprende 334 especies que crecen en las regiones templadas de América. *Ageratina pazcuarensis* ha sido registrada en el Estado de México en los municipios de Iturbide, Milpa Alta y Amecameca, entre 2400 y 3500 msnm, en

sitios con bosque de *Abies*, *Pinus* y *Quercus* y en bosque mesófilo (Rzedowski y Rzedowski, 2005).

Los compuestos reportados para el género incluyen benzofuranos, crómenos, flavonoides, poliacetilenos, sesquiterpenos, diterpenos y triterpenos (King y Robinson, 1987 y Torrenegra et al., 1990), los cuales poseen actividad antiinflamatoria, antitumoral, antifúngica y citotóxica (León et al., 2011; Borrego et al., 2016).

3. Conceptos generales

3.1 Metabolitos secundarios

Los metabolitos secundarios cumplen diversas funciones en las plantas, como defensa contra herbívoros, virus, hongos, bacterias, función alelopática, es decir, afectan directa o indirectamente el crecimiento de otras plantas de la misma o de diferente especie, así mismo, la síntesis de estos compuestos está directamente relacionada con la variación de las condiciones ambientales (incidencia de luz, precipitación y nutrientes) y de las interacciones bióticas (herbivoría, ataque por microorganismos, competencia por el espacio en suelo, los nutrientes o la luz) (Figueiredo et al., 2008).

Los metabolitos secundarios de las plantas constituyen un amplio grupo de compuestos estructuralmente diversificados, que se producen a partir de varios metabolitos primarios o sus intermediarios biosintéticos, de manera constitutiva o en respuesta a diferentes estímulos ambientales. Debido a la variedad altamente diferenciada de metabolitos secundarios, se han introducido varios criterios para la clasificación de estos compuestos, ya sea por la estructura central que poseen, los precursores comunes, mecanismos de acción, la acumulación de fitoquímicos relacionados con las defensas y las vías de síntesis siendo esta más común (Piasecka et al., 2015).

Las vías de síntesis derivan principalmente del ciclo de Krebs, la glucólisis y la vía del Shikimato (Fig 1.), dando lugar a tres grupos principales: terpenos, compuestos fenólicos y alcaloides (Camacho-Escobar *et al.*, 2020).

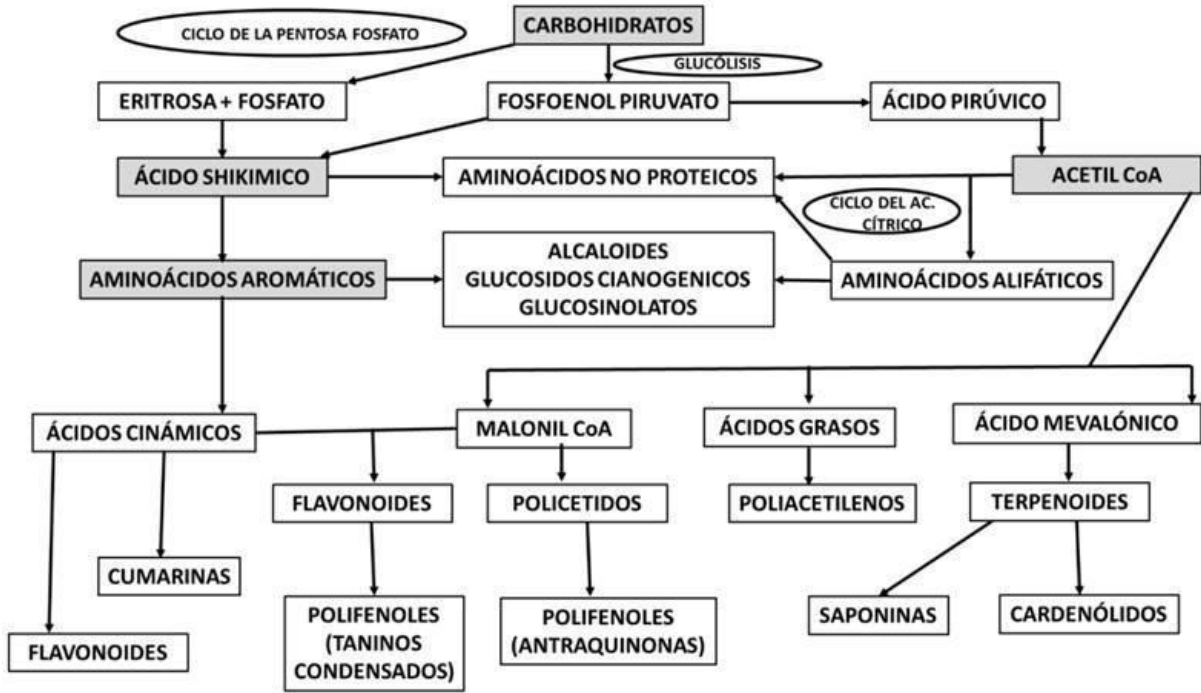


Figura 1. Metabolitos secundarios vegetales y sus rutas metabólicas. Se presentan sombreados los precursores provenientes del metabolismo primario de la planta (Recuperado de Camacho-Escobar *et al.*, 2020; Adaptado de Lindroth, 1989).

3.2.1 Terpenos

Los terpenos o isoprenoides conforman el grupo más abundante de los aceites vegetales, siendo los responsables de los aromas y sabores específicos de las plantas. Se encuentran presentes en la mayoría de las plantas, destacando por albergar una impresionante diversidad de compuestos y amplia heterogeneidad en cuanto a función y estructura (Shrader y Bohlman, 2015).

Los terpenos se derivan de la fusión de unidades de cinco carbonos llamada isopreno (C5), las cuales se sintetizan por medio de dos vías, a partir de la Ruta del ácido mevalónico (MVA) que se realiza en el citoplasma y la otra vía en los plástidos, partiendo de compuestos derivados de la ruta del 2-c-metil-D-eritritol 4-fosfato, denominada también ruta de la 5-fosfono-1-desoxi-D-xilulosa (DXP) (Eisenreich *et al.*, 2001).

La clasificación se realiza de acuerdo al número de unidades de isopreno que los forman (hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterpenos, triterpenos y tetraterpenos) (Eisenreich *et al.*, 2001).

Los hemiterpenos se conforman de una sola unidad de isopreno, por lo cual sólo poseen 5 carbonos. Los monoterpenos (C10) son considerados la unidad base, a partir de la cual se hizo el resto de la nomenclatura, estos son conocidos como componentes de esencias volátiles y como parte de los aceites esenciales, entre los más importantes encontramos el pineno, el mirceno, el limoneno y el linalool.

Los sesquiterpenos (C15) están presentes en los aceites esenciales, algunos de ellos actúan como fitoalexinas y como inhibidores de los herbívoros, mientras que en los diterpenos (C20) se encuentra el fitol, las hormonas giberelinas, fitoalexinas y el taxol. Los sesterterpenos (C25) se encuentran en plantas superiores y han sido reportados en animales marinos como las esponjas de mar, mientras que los triterpenos (C30) incluyen a los brasinoesteroides, componentes de la membrana (fitoesteroles) y algunas fitoalexinas (Croteau *et al.*, 2000).

Los tetraterpenos (C40) son pigmentos, conocidos como carotenoides que cumplen funciones esenciales en la fotosíntesis (Fig 2) (Croteau *et al.*, 2000; Judd *et al.*, 2002).

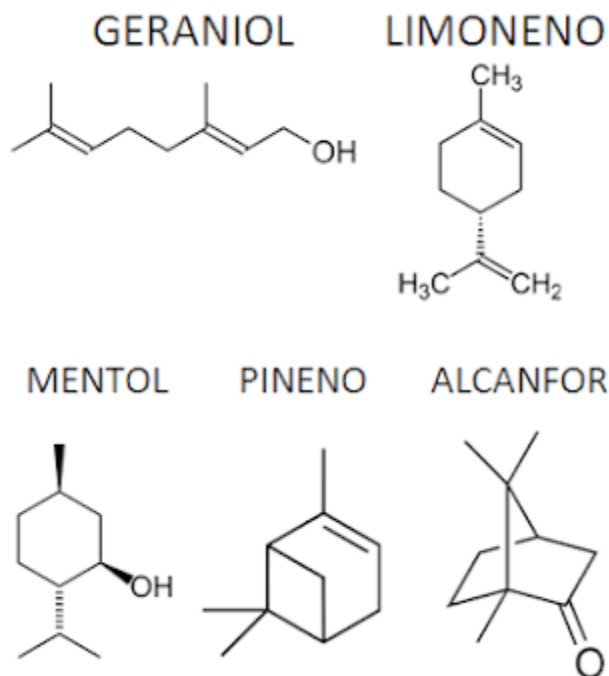


Fig 2. Terpenos más conocidos.

Entre las funciones que presentan, encontramos que monoterpenos como el mentol, posee efecto antimicrobiano, la citronela, como repelente de insectos y las piretrinas funcionan como venenos del sistema nervioso de los insectos, así mismo, los terpenos presentan relevancia en la industria perfumera ya que son extensamente usados por sus cualidades aromáticas (Sepúlveda-Jiménez *et al.*, 2004).

3.2.2 Alcaloides

Los alcaloides son compuestos heterocíclicos, que poseen nitrógeno y son alcalinos (Buchanan *et al.*, 2015).

Las principales vías de síntesis de los alcaloides son la vía del ácido Shikímico y la vía del ácido Malónico. Estos se clasifican de acuerdo con su origen de biosíntesis en cuatro grupos: alcaloides derivados de aminoácidos (ornitina/arginina, lisina, histidina, fenilalanina/tirosina, triptófano, del ácido antranílico y el ácido nicotínico), alcaloides purínicos, terpenos aminados y alcaloides policétidos (Loyola-Vargas *et al.*, 2004).

El efecto tóxico que poseen se debe a su capacidad de bloquear neuroreceptores, intermediarios de la transducción de la señal neuronal y canales iónicos de vertebrados e insectos, mientras que sus efectos de inhibición del crecimiento de microorganismos están asociados a la capacidad de intercalarse con el DNA, detener la síntesis de proteínas, inducir la apoptosis e inhibir las enzimas del metabolismo de carbohidratos (Wink y Schimmer, 1999).

Muchos alcaloides causan intoxicaciones en humanos y animales, ya que pueden actuar sobre el sistema nervioso central, el sistema nervioso parasimpático y simpático, ejemplo de esto es la cocaína, que actúa impidiendo la recaptación de dopamina de la terminal sináptica, lo que produce un mayor efecto de los receptores dopaminérgicos, y la morfina que posee efectos depresores del sistema nervioso central (Buchanan *et al.*, 2015).

Entre los alcaloides más conocidos se encuentran el opio, la heroína, la morfina, la nicotina y la codeína (Wink y Schimmer, 1999) (Fig 3).

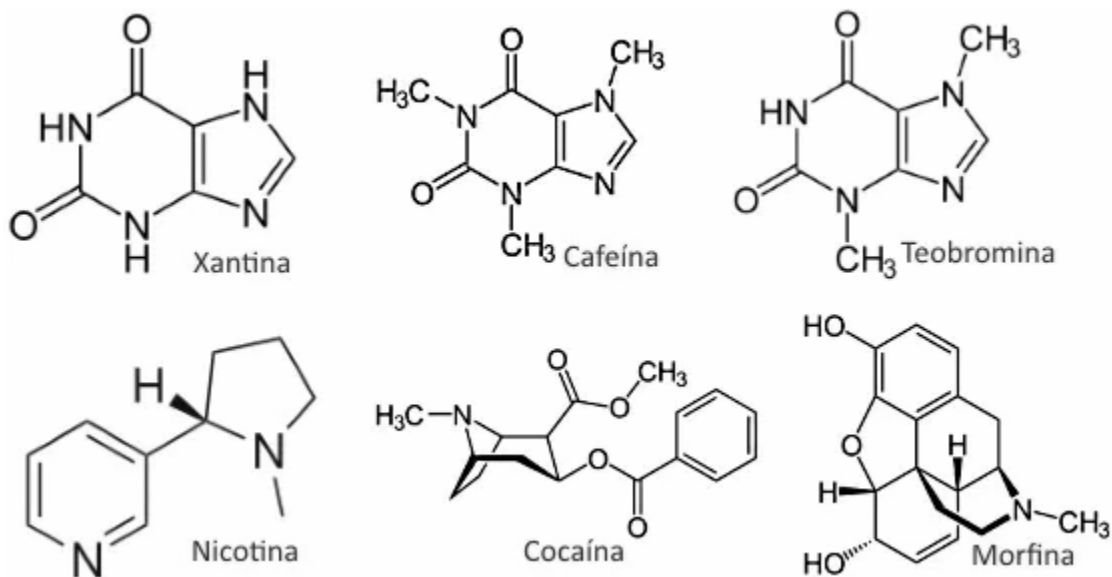


Fig 3. Alcaloides más conocidos

3.2.3 Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos se caracterizan por poseer un anillo aromático con uno o más grupos hidroxilos. Estos se sintetizan por medio de las vías del ácido Shikímico o la del ácido Mevalónico (Buchanan *et al.*, 2015).

Los grupos más representativos de los compuestos fenólicos son los flavonoides, ácidos fenólicos y polifenoles (Fig 4). Los flavonoides se caracterizan por poseer un esqueleto carbonado (C15) ordenados en dos anillos aromáticos unidos por un puente de tres carbonos, estos se organizan de acuerdo al grado de oxidación del puente de tres carbonos, siendo las principales antocianinas (pigmentos), flavonas, flavonoles e isoflavonas. Aunados a estos se encuentran los derivados del ácido benzoico conformados por esqueletos formados por fenilpropanoides que han perdido un fragmento de dos carbonos de la cadena lateral. Ejemplos de estos derivados son la vainillina y el ácido salicílico (Sepúlveda-Jiménez *et al.*, 2004).

La lignina se forma a partir de tres derivados fenilpropanoides los alcoholes coniferílico, cumarílico y sinapílico, estos se pueden enlazar y ramificar de diversas formas dando la especificidad a la lignina (Buchanan *et al.*, 2015).

Se ha registrado en antocianinas, flavonas y flavonoles actividad protectora a radiación ultravioleta, así mismo, se ha observado que intervienen como reguladores de interacciones planta-microorganismos. Los taninos o las furanocumarinas (isoflavonoides) están implicados en procesos de defensa contra herbívoros. Otros compuestos fenólicos tienen efectos alelopáticos (ácido cafeico, ácido ferúlico) y de atracción de polinizadores. (Sepúlveda-Jiménez *et al.*, 2004).

Los compuestos fenólicos fisiológicamente juegan un papel clave en la estructura de las plantas, tal es el caso de las ligninas y lignanos, que están involucradas en la estabilidad y durabilidad. En el ámbito industrial estos poseen una presencia importante, tal es el caso de los taninos hidrolizables, los cuales sirven para curtir

pieles -debido a su característica astringente- y las antocianinas las cuales juegan un papel como colorantes en la industria alimenticia (Buchanan *et al.*, 2015).

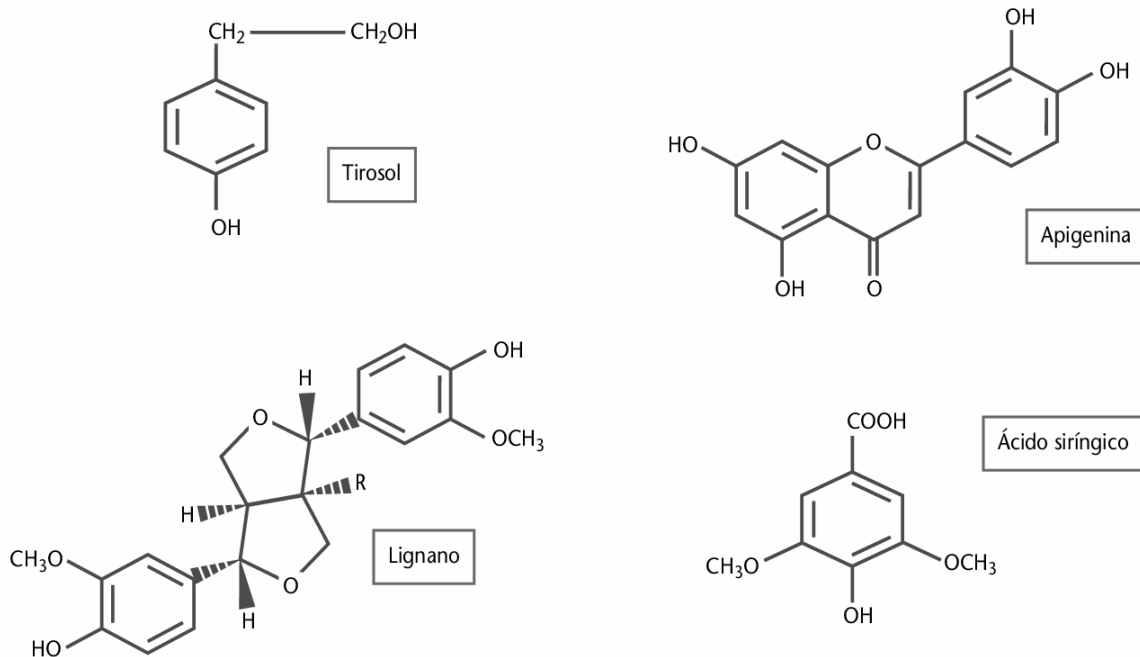


Figura 4. Ejemplos de estructuras de compuestos fenólicos

4. Género *Ageratina*

El género *Ageratina* pertenece a la familia Asteraceae conformada por hierbas anuales y arbustos. Comprende 334 especies que crecen en las regiones templadas de América (Rzedowski y Rzedowski, 2005).

El género fue descrito por Edouard Spach en 1841 y publicado en *Histoire Naturelle des Végétaux*. El término *Ageratina* es diminutivo de *Ageratum*, que proviene del griego *ageratos* o *ageraton* y significa "no envejecer" en alusión a las flores que conservan su color durante mucho tiempo (Spach, 1841).

Anteriormente el género *Ageratina* formaba parte de *Eupatorium*, pero actualmente se encuentra separado, con base a los metabolitos secundarios que presenta (King y Robinson, 1987; Torrenegra *et al.*, 1990).

Dentro de los trabajos que han realizado pruebas con el género *Ageratina* se ha reportado la presencia de benzofuranos, crómenos, flavonoides, poliacetilenos, sesquiterpenos, diterpenos y triterpenos (King y Robinson, 1987; Torrenegra *et al.*, 1990), los cuales poseen actividad antiinflamatoria, antitumoral, antifúngica y citotóxica (León *et al.*, 2011; Borrego *et al.*, 2016).

5. *Ageratina pazcuarensis*

Rzedowski y Rzedowski (2005) describen a *A. pazcuarensis* como hierba perenne de 0.5 a 1.5 m de altura; tallo erguido, cilíndrico, de 2 a 4 mm de diámetro, frecuentemente café-rojizo, puberulento, simple o con ramas fastigiadas hacia la parte terminal; hojas opuestas, peciolo de 1 a 4 cm de largo, verde-rojizo, puberulento, lámina ovada a ovado-lanceolada, de 3.5 a 10 cm de largo por 2.5 a 8 cm de ancho, ápice brevemente acuminado, borde aserrado, base redondeada, en ocasiones algo cordada o ligeramente cuneada, haz con pelos cortos, envés ligeramente pubescente en la nervadura, tri a pentanervada desde la base o cerca de ella, nervios prominentes, membranácea; numerosos capítulos de 5 a 7 mm de largo dispuestos en corimbos compuestos terminales, pedicelos pubescentes; involucro campanulado, de 4 a 5 mm de largo por 3 a 4 mm de ancho, cubriendo más de la mitad basal de las corolas, sus brácteas dispuestas en 2 series de aproximadamente igual longitud, linear-lanceoladas, agudas, verdes, a veces con tinte rojizo en el ápice, pilosas, con 2 nervios prominentes; flores 20 a 40; corola de 3 a 4.5 mm de largo, blanca, pubescente en los lóbulos; aquenio de ± 2 mm de largo, pubescente, vilano ligeramente más corto que la corola, cerdas blancas.

Se ha colectado de Iturbide a Milpa Alta y de El Chico a Amecameca, entre 2400 y 3500 m de altitud, en sitios con bosque de *Abies*, *Pinus* y *Quercus* y en bosque mesófilo. Fuera del Valle se conoce de los estados de México y Morelos.

Sinónimos conocidos para la especie: *Ageratina grandidentata*, *Eupatorium grandidentatum*, *Eupatorium pazcuarense* y *Ageratina xanthochlora*, conocida vulgarmente como raíz de serpiente (Fig. b).



Fig 5. *Ageratina pazcuarensis*. Recuperado de CONABIO <https://cutt.ly/zK1z3Xl>

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Conocer el perfil fitoquímico y las actividades biológicas reportadas para el género *Ageratina*, así como las posibles actividades de *A. pazcuarensis*

6.2 Objetivos particulares

- Conocer los usos tradicionales del género *Ageratina*
- Describir las familias de compuestos químicos presentes en el género *Ageratina* y las actividades biológicas que se les atribuyen.
- Sugerir las posibles actividades biológicas de *A. pazcuarensis* con base a su posible perfil fitoquímico.

7. Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos relacionados con el género *Ageratina*, usando como criterios de exclusión la fiabilidad de la publicación y el impacto/relevancia que tendría en el proyecto, descartando las publicaciones relacionadas con la taxonomía de la especie. Se utilizaron las bases de datos

Pubmed, Elsevier y SCIELO. Se registraron aproximadamente 30 artículos de los cuales se consideraron relevantes 20 de ellos siendo utilizados para este análisis.

8. Usos Tradicionales del Género *Ageratina*

Los usos etnobotánicos para el género abarcan el tratamiento para heridas leves -en moliendas- como cortaduras y raspones, como anticoagulante y agente anti infecciones, así mismo se emplean los tallos y las hojas para el reumatismo, artritis y dolor muscular. Anteriormente en el poblado Ayoquezco de Aldama utilizaban las flores para adornar el altar del día de muertos (Arrazola-Guendulay *et al.*, 2018).

En la medicina tradicional mexicana se ha implementado, durante muchos años, para el tratamiento de la micosis superficial (Romero-Cerecero *et al.*, 2009). En el caso específico del Estado de Morelos se utiliza para tratar el dolor y las úlceras gástricas (Sánchez *et al.*, 2013).

Se ha mencionado su uso para tratar trastornos gastrointestinales, afecciones renales e infecciones microbianas (Barrio *et al.*, 2011).

9. Estudios Fitoquímicos

Tamayo-Castillo y colaboradores (1989) realizaron el perfil fitoquímico de tres especies de *Ageratina*, *A. ixiocladon* (raíces y parte aérea, extracto de éter de petróleo), *A. pazcuarensis* (parte aérea, extracto de éter de petróleo) y *A. prunellaefolia* (parte aérea, extracto de éter de petróleo). Los resultados mostraron que *A. ixiocladon* produjo varios derivados de p-hidroxiacetofenona y diterpenos, incluidos seis nuevos em-clerodanos; mientras que *A. pazcuarensis* y *A. prunellaefolia* presentaron p-hidroxiacetofenona y varios derivados del mismo, que parecen ser característicos de este grupo.

En 1995 Torrenegra y colaboradores realizaron un perfil fitoquímico de *A. fastigiata*, elaboraron extractos lipofílicos tanto de hojas como de flores, de los cuales aislaron e identificaron dos derivados del kaureno: el ent-kaureno-16B-ol y

el ent-kaureno-6,20-diol y, dos flavonas metoxiladas: la 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona y la 5-hidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona.

Aguilar-Guadarrama y colaboradores (2009) aislaron de las partes aéreas de *A. pichinchensis* var. *bustamenta*, 9 compuestos: 5-acetil-3beta-angeloiloxi-2 beta-(1-hidroxi isopropil)-2,3-dihidro benzofurano, 5-acetil-3beta-angeloiloxi-2 beta-(1-hidroxi isopropil)-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano, espeletona, encecalinol, O-metilencecalinol, encecalina, sonorol, taraxerol, beta-eudesmol y una mezcla de beta-sitosterol y estigmasterol.

El estudio realizado por León y colaboradores (2011) de los tallos de *A. sternbergiana* reveló la presencia de azúcares, flavonoides, alcaloides, esteroides, cumarinas, taninos y aminoácidos.

En el estudio de *A. havanensis* se registró presencia de cuatro flavonoides: 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavanona(sakuranetina), 3,5,4'-trihidroxi-7-metoxiflavanona (7-metoxiaromadendrina), 4'-O-β-D-glucosil-5,3'-dihidroxi-7-metoxiflavanona (4'-O-β-D-glucosil-7-metoxi-eriodictyol) y 4'-O-β-D-glucosil-5-hidroxi-7-metoxi flavanona (4'-O-β-D- glucosyl sakuranetina) (Barrio *et al.*, 2011).

En 2013 Romero y colaboradores determinaron la presencia de derivados del cafeoil y compuestos flavonoides en el extracto acuoso de las partes aéreas de *A. pichinchensis*, así como: ácido clorogénico, 7-O-(β-D-glucopiranosil) -gosipetina y 7- O - (β-D-glucopiranosil) -galactina.

La investigación química de las hojas de *A. glabrata* registró cuatro nuevos derivados del timol: 10-benzoiloxi-8, 9-dehidro-6-hidroxitimol isobutirato, 10-benzoiloxi-8,9-dihidrotimol,10-benzoiloxi-timol y 10-benzoiloxi-6, 8-dihidroxi-9-isobutiril-oxitimol.Así mismo se encontraron 10-benzoiloxi-8,9-epoxi-6-hidroxitimol-isobutirato,10-benzoiloxi-8,9-epoxi-6-metoxit

imol isobutirato y 10-benzoiloxi-8,9-epoxitímol isobutirato (Bustos-Brito *et al.*, 2016).

Los resultados reportados por el equipo de Silva-Sánchez (2017) indicaron que *A. brevipes* posee en gran abundancia de los flavonoides eupalina y eupatolina lo cual permite proponer a *A. brevipes* como una fuente natural de estos compuestos para futuros ensayos biológicos.

En 2018 Arciniegas y colaboradores realizaron un perfil de los extractos de *A. deltoidea* donde encontraron los compuestos: ácido grandiflorénico, ent ácido -kaurenico, y ocho bencilbenzoatos, dos de ellos descritos por primera vez (3,5-dimetoxibencilo 2,3,6-trimetoxi y 2,6-dimetoxibenzoato de 4-(β-d-glucopiranosil oxi)-3-hidroxibencilo. Aunado a esto se describió una nueva lactona sesquiterpenica, deltoidina C, junto con los compuestos fenólicos: ayanina, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, 3,4-dihidroxi cinamato de metilo, ácido clorogénico y ácido 3,5-dicafeoilquínico.

Dong y colaboradores (2017) reportaron en extractos de raíces frescas de *A. adenophora* dos nuevos derivados de tímol, 7,9-diisobutiriloxi-8-etoxitímol y 7-acetoxi-8-metoxi-9-isobutiriloxitímol, junto con cuatro compuestos conocidos, 7, 9-di-isobutiriloxi-8-metoxitímol, 9-oxoageraforona, ácido isocamínico y (1α, 6α)-10-hidroxicar-3-eno-2-ona.

Zheng y colaboradores (2018) asilaron de las raíces de *A. adenophora* con éter de petróleo y acetato de etilo diez compuestos, que incluyen tres derivados de benzofurano no descritos previamente (7-hidroxi-dihidrotrementina, 7,10,11-trihidroxidehidrotremetona y 10-oxo-7-hidroxi-nordehidrotremetona), un derivado de cromeno no descrito previamente (5-b-glucosil-7-demetoxi-enecalina) y se aislaron 2 glucósidos monoterpénicos, uno nuevo (8-hidroxi-8-b-glucosil-2-careno) y uno previamente identificado.

Estudios recientes realizados con las partes aéreas de *A. vernalis* encontraron un nuevo germacranólido (1,10-epoxideloidina A), junto con el triterpenoide pentacíclico hopano-6 α , 22-diol y los germacranólidos deltoidina A y 15-hidroxieloidina A (Fuentes-Figeroa *et al.*, 2020).

10. Actividades Biológicas del Género *Ageratina*

10.1 Actividad antiinflamatoria

León y colaboradores en el 2011 evaluaron la actividad de *A. sternbergiana*, mediante el método del edema subplantar, el cual consiste en provocar una reacción inflamatoria en la pata posterior izquierda de los animales de experimentación, que puede ser reducida por las sustancias antiinflamatorias. Los resultados mostraron que el tratamiento con extracto etanólico de los tallos de *A. sternbergiana* a dosis de 200 mg/Kg presentó una mayor efectividad antiinflamatoria.

En 2013 Romero y colaboradores trabajaron diversas actividades biológicas del extracto acuoso de las partes aéreas de *A. pichinchensis*, sus resultados demostraron un aumento considerable en la proliferación de células de piel humana normal (HFS-30). En cuanto al efecto antiinflamatorio, el extracto tuvo la capacidad de reducir de forma consistente el edema en patas de ratones hasta en un 60,6% con respecto al punto máximo de inflamación (3 h).

10.2 Actividad citotóxica y antitumoral

La actividad citotóxica del extracto acuoso de las partes aéreas de *A. pichinchensis* fue evaluado por Romero y colaboradores (2013) donde se descartó cualquier efecto tóxico cuando fue administrado en forma aguda y subcrónica en un modelo de ratón, el extracto no afectó la función hepática (lo cual se evaluó mediante la actividad de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) y no se observaron alteraciones de las muestras histológicas de hígado y riñón.

En el estudio realizado con *A. vacciniaefolia* se obtuvieron extractos completos etanólicos y fracciones con solventes en orden creciente de polaridad, donde se evaluó la actividad citotóxica por medio del método del MTT sobre líneas tumorales de mama de ratón 4T1 y humano MCF-7, y adicionalmente, sobre una línea no tumorigénica de fibroblastos de origen murino 3T3. Las fracciones obtenidas de *A. vacciniaefolia* presentaron CI_{50} mayores a 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en las líneas tumorales evaluadas y superior a 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en la línea de fibroblastos 3T3 (Borrego *et al.*, 2016).

La actividad citotóxica del extracto etanólico de las raíces frescas de *A. adenophora* fue evaluada por Dong y colaboradores (2017) en las líneas celulares tumorigénicas de humanos A549, HeLa y HepG2 donde registraron una IC_{50} con valores que van desde 18,36 a 41,87 μM , siendo los compuestos 7,9-diisobutiriloxi-8-etoxitímol, 7-acetoxi-8-metoxi-9-isobutiriloxitímol y 7,9-di-isobutiriloxi-8-metoxitímol los que presentaron una mayor toxicidad.

Los resultados reportados por Sun y colaboradores (2018) mostraron que *A. adenophora* causa hepatotoxicidad debido al aumento de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, así mismo, demostraron que los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) son provocados por *A. adenophora* mediante un ensayo de citometría de flujo. Además, se observó la activación de la piroptosis por *A. adenophora*, que se caracterizó por un aumento de los niveles de proteína y ARNm de caspasa-1, gasdermina D e interleucina-1 β . Los autores concluyeron que *A. adenophora* causó daño inflamatorio hepático e indujo piroptosis de hepatocitos activando el inflamasoma NLRP3, que se desencadena una elevación de los niveles de producción de ROS.

En 2019 Sun y colaboradores realizaron una investigación con el fin de observar la toxicidad inducida por *A. adenophora* en un modelo de ratón (*Mus musculus*). Los resultados demostraron el aumento significativo de los niveles de ROS y malondialdehído, pero una disminución de los antioxidantes como catalasa,

superóxido dismutasa, glutatión y glutatión peroxidasa. Además, la actividad de las enzimas antioxidantes también disminuyó con los tratamientos experimentales de la planta, por lo que los autores concluyeron que *A. adenophora* altera la función del bazo en ratones a través del daño por estrés oxidativo y piroptosis.

10.3 Actividad antifúngica y antimicrobiana

Los extractos de las partes aéreas de *A. pichinchensis* var. *bustamenta* fueron utilizados en la determinación de la actividad antimicrobiana contra los dermatofitos responsables de la infección por tinea pedis, *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes*, los resultados mostraron que los compuestos encontrados (encecalina, taraxerol y beta-eudesmol) fueron activos contra ambas especies de *Trichophyton* (Aguilar-Guadarrama *et al.*, 2009).

En 2009 Romero-Cerecero y colaboradores desarrollaron un ensayo clínico con el fin de evaluar la efectividad terapéutica y la tolerabilidad de dos concentraciones del extracto estandarizado de *A. pichinchensis* (12.6 y 16.8%) en pacientes con diagnóstico clínico y micológico de onicomicosis leve y moderada. Los resultados mostraron que la eficacia del extracto con la concentración 12,6% fue del 67,2% -siendo la que presentó mayor eficacia- mientras que la del extracto al 16,8% fue del 79,1%. Los autores concluyeron que el uso de estos extractos brinda resultados positivos contra la onicomicosis leve y moderada sin generar efectos secundarios.

En 2017 Dong y colaboradores probaron el extracto etanólico de las raíces frescas de *A. adenophora* en 5 cepas bacterianas, tres Gram positivas: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus thuringiensis* y *Bacillus subtilis*, y dos Gram negativas: *Escherichia coli* y *Shigella dysenteria*. Los compuestos 7,9-diisobutiriloxi-8-etoxitímol, 7-acetoxi-8-metoxi-9-isobutiriloxitímol y 7,9-di-isobutiriloxi-8-metoxitímol presentaron actividad bacteriostática hacia las cepas Gram positivas mientras que los compuestos (-) -ácido isocamínico y (1 α , 6 α) -10-hidroxicar-3-eno-2-ona fueron efectivos contra las cepas Gram negativas.

Arciniegas y colaboradores (2018) realizaron pruebas de las actividades antibacterianas y antifúngicas de los compuestos de *A. deltoidea*, se evaluaron en *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. El compuesto Deltoidin A fue el agente antibacteriano más activo (MIC 16,0 mg ml⁻¹) contra *E. coli* , y los derivados de ent- kaureno mostraron actividad (MIC 31,0 mg ml⁻¹) contra *S. aureus*.

En 2018 Zheng y colaboradores evaluaron la actividad antifúngica de los extractos (éter de petróleo y acetato de etilo) de las raíces de *A. adenophora*, el cual se probó en las cepas de hongos patógenos: *Colletotrichum gloeosporioides*, *C. musae*, *Rhizoctonia solani* y *Fusarium oxysporum*. El compuesto más abundante fue 7-hidroxidohidrotremetona, que mostró una importante actividad inhibidora contra el crecimiento de todas las cepas fúngicas probadas, con halos de inhibición desde 13,90 ± 1,05 mm a 17,28 ± 0,46 mm a 50 mg / disco (nistatina: 24,76 ± 1,19 mm a 36,64 ± 0,85 mm).

10.4 Actividad antiviral

En 2011 se realizó el primer estudio de la actividad viral de extractos obtenidos de *A. havanensis*, contra vesivirus de conejo (RaV) (Caliciviridae) y virus del herpes simple humano tipo 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) (Herpesviridae). Las propiedades antivirales se investigaron midiendo la inhibición del efecto citopático inducido por los virus en células Vero. Los efectos inhibidores más fuertes se encontraron para el extracto de acetato de etilo de hojas (SI = 5 para RaV y SI = 5.4 para HSV-1) - SI: índice de selectividad para cada muestra de prueba dividiendo su CC₅₀ por el valor de EC₅₀ correspondiente-.(Barrio *et al.*, 2011).

10.5 Actividad antidiarreica y antiprotozoarios

Durante el 2016 Bustos-Brito y colaboradores realizaron ensayos antiprotozoario *in vitro* con las hojas de *A. glabrata* (extracto de diclorometano) donde encontraron que el compuesto 10-benzoiloxi-8,9-epoxi-6-hidroxitimol isobutirato y derivado

poseían un efecto antiamoebico y anti giardial, ya que ambos compuestos mostraron selectividad y buena actividad anti amoebica comparable a la emetina y el metronidazol (fármacos utilizados como controles positivos) se propone su uso como un antidiarreico.

10.6 Actividad cicatrizante

La actividad cicatrizante de los extractos acuoso y metanólico de *A. pichinchensis* fue evaluado por Romero y colaboradores (2014), donde ocuparon como sujetos experimentales ratones diabéticos, los resultados mostraron que el 100% de los ratones tratados con los extractos presentaron cicatrización de heridas entre los días 4 y 11, mientras que en el grupo control positivo (tratado con 5-metil-1 fenil-2-(1H) piridona) y en el grupo de control negativo (vehículo), solo 70% y 40% respectivamente, exhibieron cicatrización de heridas en el día 11. Además, el análisis histológico demostró evidencias de un proceso regenerativo activo en animales que recibieron los extractos, mientras que en los estudios de genotoxicidad no se observaron efectos adversos sobre los organismos.

10.7 Actividad insecticida

El estudio de la actividad insecticida de los aceites esenciales de *A. jahnii* y *A. pichinchensis* contra las hembras de *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae) mostró que los aceites esenciales de ambas especies tuvieron 100% de mortalidad de *L. migonei* a 48 h de exposición a la concentración de 10 mg / mL. El aceite esencial de *A. jahnii* exhibió los siguientes valores: LD₅₀ = 0.39 mg / mL, LD₉₀ = 1.57 mg / mL, LD₉₅ = 2.31 mg / mL y LD₉₉ = 4.80 mg / mL, mientras que para los valores de aceite esencial de *A. pichinchensis* fueron: LD₅₀ = 0,31 mg / mL, LD₉₀ = 0,99 mg / mL, LD₉₅ = 1,38 mg / mL y LD₉₉ = 2,55 mg / mL (Torres *et al.*, 2017).

10.8 Actividad antioxidante

El estudio realizado por García y colaboradores (2020) tuvo como objetivo comparar la composición química cuantitativa de extractos obtenidos de *A. havanensis* en sus etapas de floración y vegetativa, para determinar el potencial antioxidante y los efectos sobre la función de la P-glicoproteína (P-gp). Sus resultados mostraron mayor actividad antioxidante en los extractos de la etapa vegetativa. En particular, los extractos obtenidos en la temporada de floración mostraron capacidad significativamente mayor para secuestrar radicales libres en comparación con los correspondientes a la temporada vegetativa. Sin embargo, los extractos obtenidos de esta última etapa, mostraron mayor efecto inhibitorio frente a la peroxidación lipídica cerebral y una fuerte capacidad reductora. Finalmente se observaron efectos inhibidores de todos los extractos etanólicos sobre la función de la P-gp en la línea celular 4T1.

10.8 Actividad antinociceptiva y mecanismos gastroprotectores

Sánchez y colaboradores en 2013 realizaron estudios relacionados con la actividad antinociceptiva (en modelos de dolor inflamatorio y neuropático) y el efecto gastroprotector de la 3,5-diprenil-4-hidroxiacetofenona (HYDP), aislada de *A. pichinchensis*. Los resultados mostraron que la HYDP redujo la nocicepción de una manera dependiente de la dosis en carragenina y la ligadura del nervio espinal (L5/L6), con eficacias de 72.6% y 57.1%, respectivamente, a dosis de 100 y 562 mg/kg. El HYDP también mostró actividad gastroprotectora en el modelo de lesión gástrica inducida por etanol, con una inhibición máxima de úlceras del 75.59% a una dosis de 100 mg/kg.

11. Posible perfil fitoquímico y Actividades biológicas de *A. pazcualensis*

En el presente trabajo se analizaron 20 artículos relacionados con el género *Ageratina*, de los cuales el 43.3% contienen compuestos fenólicos en su composición química, mientras que el 36.7% menciona terpenos, el 3.3% alcaloides y el 16.7% no reporta compuestos (Fig. 6).

Metabolitos secundarios presentes en el género *Ageratina*

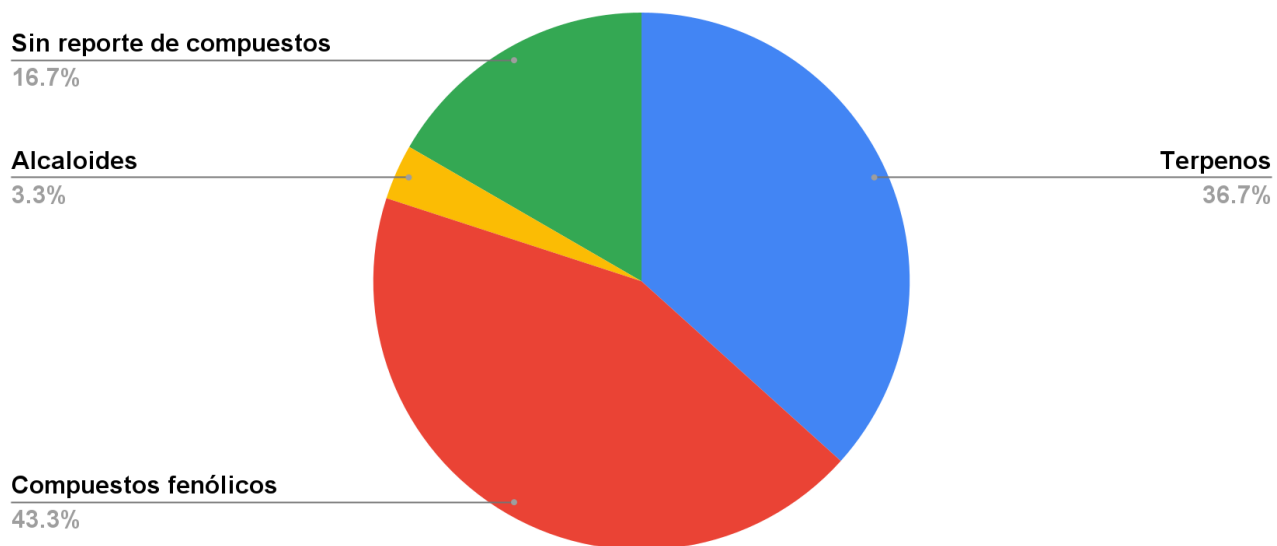


Fig 6. Metabolitos secundarios presentes en el género *Ageratina*

En 8 artículos del total se resalta la presencia de una combinación de compuestos fenólicos y terpenicos. Mientras que tres artículos solo mencionan la presencia de compuestos fenólicos y solo uno la presencia de terpenos en su composición.

Se registraron 15 especies pertenecientes al género las cuales se categorizaron en la siguiente tabla.

Tabla 1. Concentración de datos de las especies del género *Ageratina*

Especie	Compuestos presentes	Actividad biológica	Referencias
<i>A. ixiocladon</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Sin reporte	Tamayo-Castillo et al., 1989
<i>A. pazcuarensis</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Sin reporte	Tamayo-Castillo et al., 1989
<i>A. prunellaefolia</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Sin reporte	Tamayo-Castillo et al., 1989
<i>A. fastigiata</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Sin reporte	Torrenegra et al., 1995
<i>A. pichinchensis</i> <i>var. bustamenta</i>	Compuestos fenólicos	Antimicrobiana	Aguilar-Guadarrama et al., 2009
<i>A. sternbergiana</i>	Compuestos fenólicos y alcaloides	Antiinflamatoria	León et al., 2011
<i>A. havanensis</i>	Compuestos fenólicos	Antiviral Antioxidante	Barrio et al., 2011 García et al., 2020
<i>A. pichinchensis</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Antifúngica Antiinflamatoria y citotóxica. Cicatrizante. Antinociceptiva y mecanismos gastroprotectores Insecticida.	Romero-Cerecero et al., 2013 Romero-Cerecero et al., 2014 Sánchez-Mendoza et al., 2013 Torres et al., 2017
<i>A. glabrata</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Antiprotozoarios	Bustos-Brito et al., 2016
<i>A. deltoidea</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Antimicrobiana	Arciniegas et al., 2018

A.	<i>adenophora</i>	Terpenos y compuestos fenólicos	Antimicrobiana Antifúngica Citotóxica	Dong et al., 2017 Sun et al., 2019 Zheng et al., 2018
A.	<i>vernalis</i>	Terpenos	Sin reporte	Fuentes-Figueroa et al., 2020
A.	<i>vacciniaefolia</i>	Sin reporte	Citotóxica	Borrego et al., 2016
A.	<i>jahnii</i>	Sin reporte	Insecticida	Torres et al., 2017
A.	<i>brevipes</i>	Flavonoide eupatolina y eupalina	Sin reporte	Silva-Sánchez et al., 2017

Las especies que presentan mayor número de reportes son *A. pichinchensis* (5 artículos) que posee actividad antifúngica (Romero *et al.*,2009), antiinflamatoria y citotóxica (Romero *et al.*,2013), cicatrizante (Romero *et al.*,2014), antinociceptiva y mecanismos gastroprotectores (Sánchez *et al.*,2013) e insecticida (Torres *et al.*,2017), y *A. adenophora* (4 artículos) con actividad antibacteriana(Dong *et al.*,2017), citotóxica (Dong *et al.*,2017; Sun *et al.*,2018; Sun *et al.*,2019) y antifúngica (Zheng *et al.*,2018) (Fig 6).

La actividad biológica más común en el género fue citotóxica y antitumoral (5 artículos), seguida de la antifúngica y antimicrobiana (4 artículos), es resaltable que en algunas actividades solo se encontró en un artículo, por lo que es necesario implementar más pruebas biológicas en el género.

Actividades biológicas del genero *Ageratina*

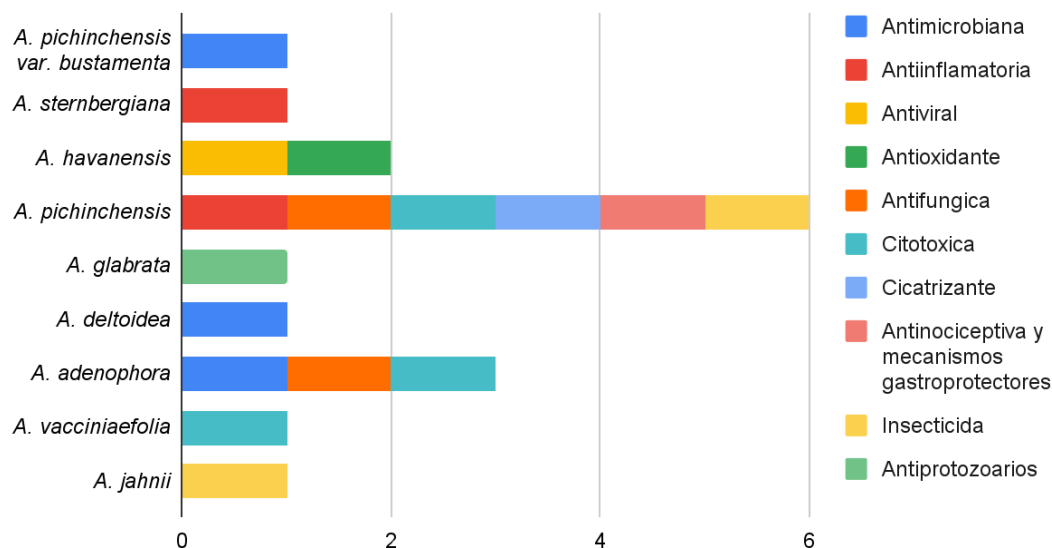


Figura 6. Actividades biológicas del género *Ageratina*

De acuerdo al análisis de los compuestos reportados para el género se estima que *A. pazcualesis* presenta un perfil similar al de sus congéneres, es decir, poseerá compuestos fenólicos -mayormente-, terpenos y alcaloides -en menor medida-. Así mismo presentará actividades que ya hemos descrito anteriormente (antiinflamatoria, citotóxica, antitumoral, antifúngica, antimicrobiana, antidiarreica,

antiprotozoarios, cicatrizante, anti insecticida, antioxidante, antiviral, antinociceptiva y mecanismos gastroprotectores).

Después de realizar la revisión pertinente para la elaboración de este trabajo se observó que a pesar de existir trabajos relacionados al género *Ageratina*, existen lagunas de información en cuanto a los alcances e implementaciones relacionadas al amplio espectro de metabolitos que posee.

12. Conclusiones

El género *Ageratina* exhibe actividades antiinflamatoria, citotóxica, antitumoral, antifúngica, antimicrobiana, antidiarreica, antiprotozoarios, cicatrizante, anti insecticida, antioxidante, antiviral, antinociceptiva y mecanismos gastroprotectores.

El 43.3% de los artículos reportan en composición química compuestos fenólicos, mientras que el 36.7% menciona terpenos, el 3.3% alcaloides y el 16.7% no reporta compuestos.

Las especies *A. pichinchensis* y *A. adenophora* cuentan con un mayor número de artículos publicados.

La actividad biológica más común en el género fue citotóxica y antitumoral, seguida de la antifúngica y antimicrobiana.

13. Literatura citada

Aguilar-Guadarrama B., Navarro V., León-Rivera I., Ríos M. Y. 2009. Active compounds against tinea pedis dermatophytes from *Ageratina pichinchensis* var. *bustamenta*. *Natural Product Research*. 23. 16:1559-65.

Arciniegas A., Pérez-Castorena A. L., Meléndez-Aguirre M., Ávila J. G., García-Bores A. M., Villaseñor J. L., Romo de Vivar A. 2018. Chemical

Composition and Antimicrobial Activity of *Ageratina deltoidea*. *Chemistry Biodiversity*. 15. 3.

Arrazola-Guendulay A.A., Hernández-Santiago H., Rodríguez-Ortiz G. 2018. Traditional knowledge of wild plants in a town from central valleys of Oaxaca. *Revista Mexicana de Agroecosistemas*. 5. 1:55-78.

Barrio G. D., Spengler I., García T., Roque A., Álvarez Á. L., Calderón J. S., Parra F. 2011. Antiviral activity of *Ageratina havanensis* and major chemical compounds from the most active fraction. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 21. 5:915-920.

Borrego M.P., Rojas F.L., Robles J., Fiorentino S., Hernández J., Orduz-Díaz L.L., Pombo O.L.M. 2016. Evaluación de la actividad citotóxica de extractos y fracciones de las especies *Conyza trihecatactis* y *Ageratina vacciniaefolia*. *Revista Facultad de ciencias básicas*. 12. 2:212-227.

Buchanan B. B., Gruissem W., Jones R. 2015. Biochemistry and Molecular Biology of Plants. American Society of Plant Physiologists. 2° Edición.

Bustos-Brito C., Vázquez-Heredia V. J., Calzada F., Yépez-Mulia L., Calderón J. S., Hernández-Ortega S., Esquivel B., García-Hernández N., Quijano L. 2016. Antidiarrheal Thymol Derivatives from *Ageratina glabrata*. Structure and Absolute Configuration of 10-Benzoyloxy-8,9-epoxy-6-hydroxythymol Isobutyrate. *Molecules*. 21:1132.

Camacho-Escobar M. A., Ramos-Ramos D. A., Ávila-Serrano N, Y., Sánchez-Bernal E. I., López-Garrido S. J. 2020. Las defensas físico-químicas de las plantas y su efecto en la alimentación de los rumiantes. *Terra Latinoamericana*. 38: 2.

Croteau R., Kutchan T. M., Lewis N. G. 2000. Natural Products (Secondary Metabolites). En: Buchanan B. B., Grisse W., Jones R. Biochemistry and Molecular Biology of Plants. American Society of Plant Physiologists. Rockville, Maryland, USA.

Dong L.M., Zhang M., Xu Q.L., Zhang Q., Luo B., Luo Q.W., Liu W.B., Tan J.W. 2017. Two New Thymol Derivatives from the Roots of *Ageratina adenophora*. *Molecules*. 22. 4: 592.

Edreva A., Kostoff D. 2005. The importance of nonphotosynthetic pigments and cinnamic acid derivatives in photoprotection. *Agriculture, Ecosystems & Environment*. 106:135-146.

Eisenreich W., Rohdich F., Bacher A. 2001. Deoxyxylulose phosphate pathway to terpenoids. *Trends Plant Science*. 6. 2: 78-84.

Figueiredo A.C., Barroso J. G., Pedro L. G., Scheffer J. C. 2008. "Factors Affecting Secondary Metabolite Production Plants; Volatile Components and Essential Oils". *Flavour and Fragrance Journal*. 23: 213–226.

Fuentes-Figueroa M. A., Tlapale-Lara N., Hernández-Carlos B., Joseph-Nathan P., Burgueño-Tapia E. 2020. A new germacranolide from *Ageratina vernalis*. *Natural Product Research*.

García T. H., Rocha C., Delgado-Roche L., Rodeiro I., Ávila Y., Hernández I., Cuellar C., Lopes M., Vilegas W., Auriemma G., Spengler I., Rastrelli L. 2020. Influence of the Phenological State of in the Antioxidant Potential and Chemical Composition of *Ageratina havanensis*. Effects on the P-Glycoprotein Function. *Molecules*. 25. 9: 2134.

Gutierrez R. A., Estévez B.A. 2009. Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el siglo XXI. *Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 103. 2: 409-419.

Judd W. S., Campbell C. S., Kellogg E. A., Stevens P.F., Donoghue M. J. 2002. *Plant systematics: a phylogenetic approach*. Second Edition. Sinauer Assoc, USA.

King R.M., Robinson H. 1987. The genera of the Eupatorieae (Asteraceae). *Monographs in systematic botany from the Missouri Botanical Garden*. 22.

Leon S.N., Felix V.L., Chávez F.J., Quispe F.P. 2011. Estudio preliminar de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de los tallos de *Ageratina sternbergiana* (DC.) R.M. King & H. Robinson. *Eciperu*. 8.2.

Loyola-Vargas V. M., Sánchez-Iturbe P., Canto-Canché B., Gutiérrez-Pacheco L. C., Galaz-Ávalos R. M., Moreno-Valenzuela O. 2004. Biosíntesis de los alcaloides indólicos: Una revisión crítica. *Revista de la Sociedad Química de México*. 48. 1: 67-94..

Pérez-Alonso N., Jiménez E. 2011. Producción de metabolitos secundarios de plantas mediante el cultivo in vitro. *Bioteconología Vegetal*. 11. 4:195.

Piasecka A., Jedrzejczak-Rey N., Bednarek P. 2015. Secondary metabolites in plant innate immunity: conserved function of divergent chemicals. *New Phytologist*. 206.3:948-964.

Rzedowski G.C., Rzedowski J. 2005. *Flora fanerogámica del Valle de México*. Instituto de Ecología, A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. 1406 pp.

Ríos C.T., Quijano L., Reyes C.R. 2012. Algunas reflexiones actuales sobre la herbolaria prehispánica desde el punto de vista químico. *Revista Latinoamericana de Química*. 40. 41-64.

Romero O., Román R., Zamilpa A., Jiménez J. E., Rojas G., Tortoriello J. 2009. Clinical trial to compare the effectiveness of two concentrations of the *Ageratina pichinchensis* extract in the topical treatment of onychomycosis. *Journal of Ethnopharmacology*. 126.1:74-78.

Romero-Cerecero O., Zamilpa A., González-Cortazar M., Alonso-Cortés D., Jiménez-Ferrer E., Nicasio-Torres P., Aguilar-Santamaría P., Tortoriello J. 2013. Pharmacological and Chemical Study to Identify Wound-Healing Active Compounds in *Ageratina pichinchensis*. *Plantas Medicas*. 79: 622–62.

Romero-Cerecero O., Zamilpa A., Díaz-García E. R., Tortoriello J. 2014. Pharmacological effect of *Ageratina pichinchensis* on wound healing in diabetic rats and genotoxicity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*. 156. 222–227

Schlaepfer L., Mendoza-Espinoza J.A. 2010. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 41. 4:18-27.

Sepúlveda J.G., Porta D.H, Rocha S.M. 2003. La Participación de los Metabolitos Secundarios en la Defensa de las Plantas. *Revista Mexicana de Fitopatología*. 21. 3: 355-363.

Sánchez-Mendoza M.E., Rodríguez-Silverio J., Rivero-Cruz J.F., Rocha-González H.I., Pineda-Farías J.B., Arrieta J. 2013. Antinociceptive effect and gastroprotective mechanisms of 3,5-diprenyl-4-hydroxyacetophenone from *Ageratina pichinchensis*. *Fitoterapia*. 87:11-9.

Shrader J., Bohlmann J. 2015. *Biotechnology of Isoprenoids*. Springer: Switzerland. 470 pp.

Silva-Sánchez B., Gómez-Hurtado M. A., Beiza-Granados, L., del Río R. E., Rodríguez-García G. 2017. Caracterización química y espectroscópica de flavonoides de *Ageratina brevipes*. *Ciencia Nicolaita*. 70.

Spach Édouard. 1841. *Histoire Naturelle des Végétaux*. Phanérogames 10: 286–287.

Sun W., Zeng C., Liu S., Fu J., Hu L., Shi Z., Yue D., Ren Z., Zhong Z., Zuo Z., Cao S., Peng G., Deng J., Hu Y. 2018. *Ageratina adenophora* induces mice hepatotoxicity via ROS-NLRP3-mediated pyroptosis. *Scientific Reports*. 38. 1:16032.

Sun W., Zeng C., Yue D., Liu S., Ren Z., Zuo Z., Deng J., Peng G., Hu, Y. 2019. *Ageratina adenophora* causes spleen toxicity by inducing oxidative stress and pyroptosis in mice. *Royal Society open science*. 6.7:190127.

Tamayo-Castillo G., Jakupovic J., Bohlmann F., Castro V., King R. M. 1989. Ent-clerodane derivatives and other constituents from representatives of the subgenus *Ageratina*. *Phytochemistry*. 28. 1:139-141.

Torrenegra C.R., Robles J.C., Pedrozo P.J. 1995. Terpenos y flavonoides de *Ageratina fastigiata* (H.B.K.) King & Robinson. *Revista Colombiana de Química*. Colombia. 24. 1.

Torres L., Rojas J., Rondón M., Morales A., Nieves E. 2017. Insecticide Activity of *Ageratina jahnii* and *Ageratina pichinchensis* (Asteraceae) against *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae). *Advanced biomedical research*. 6. 53.

Wink M., Schimmer O. 1999. Modes of action of defensive secondary metabolites
en Functions of Plant Secondary Metabolites and their Exploitation in
Biotechnology. Sheffield Academic Press. Sheffield, England. 304 p.

Zheng G., Luo S., Li S., Hua J., Li W., Li S. 2018. Specialized metabolites from
Ageratina adenophora and their inhibitory activities against pathogenic fungi.
Phytochemistry. 148. 57-62.