



Sección patrocinada
por Laboratorios Gynea



Ester Risco
Unidad de Farmacología
y Farmacognosia
Facultad de Farmacia
Universitat de Barcelona
Av. Diagonal, 643
08028 Barcelona

Uncaria tomentosa **en el tratamiento del dolor articular**

Resumen

Uncaria tomentosa (Willd) DC., conocida popularmente como uña de gato, es el nombre botánico de una liana originaria de la amazonía peruana. En esa zona, la uña de gato es una de las plantas medicinales más importantes, utilizándose tradicionalmente la corteza del tallo y de la raíz para diversas afecciones inflamatorias. Los principales constituyentes de la corteza son alcaloides oxindólicos, heterósidos triterpénicos y proantocianidinas. En diferentes modelos experimentales, se han demostrado las actividades antioxidante, antiinflamatoria, antimutagénica, inmunostimulante, antitumoral y antiviral de la corteza de uña de gato. Los resultados de los estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos muestran que la corteza de uña de gato constituye un tratamiento beneficioso y seguro de la osteoartritis y de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Uña de gato. *Uncaria tomentosa*. Antiinflamatorio. Antioxidante. Inmunomodulación. Osteoartritis. Artritis reumatoide.

Summary

Uncaria tomentosa (Willd) DC., commonly known as uña de gato or Cat's claw, is the botanical name of a liana from the Peruvian Amazon. Cat's claw is one of the most important medicinal plants in that area, where stem bark and the root bark are traditionally used for the treatment of inflammatory diseases. The main constituents of the bark are oxindole alkaloids, triterpene glycosides and proanthocyanidins. The antioxidant, antiinflammatory, antimutagenic, immunostimulant, antitumoral and antiviral activities of cat's claw bark have been demonstrated in different experimental models. Pharmacological, toxicological and clinical data showed that cat's claw bark is useful and safe for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

Key words: Cat's claw. *Uncaria tomentosa*. Antiinflammatory. Antioxidant. Immunomodulation. Osteoarthritis. Rheumatoid arthritis.

Introducción

Uncaria tomentosa (Willd) DC., conocida con el nombre de uña de gato, es una liana originaria de la amazonía peruana. Posee una amplia utilización etnomédica y, actualmente, múltiples estudios farmacológicos han permitido confirmar sus actividades antioxidante, antiinflamatoria, antimutagénica, inmunomoduladora, antitumoral y antiviral, así como su seguridad.

La producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el estrés oxidativo están directamente relacionados con el desarrollo de la artritis y otros procesos inflamatorios de tipo crónico¹. De hecho, se ha comprobado que la capacidad plasmática antioxidante total, tanto en pacientes con osteoartritis como con artritis reumatoide, está significativamente reducida². Diversos extractos y constituyentes de corteza de *U. tomentosa* han demostrado actividad antioxidante e antiinflamatoria, en diferentes modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*. Además, en los procesos inflamatorios están implicadas diferentes citocinas, que actúan como importantes mediadores de la inflamación y están relacionadas también con la producción de ERO. Entre ellas se encuentran, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y las interleucinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6), que son citocinas mediadoras en el desarrollo de la artritis, y otros procesos inflamatorios. A su vez, la producción de TNF α está regulada por el factor de transcripción κ B (NF- κ B), que también está involucrado en el control de algunos eventos nucleares como la apoptosis o muerte celular programada. Se ha comprobado que preparados de corteza de *U. tomentosa* interfieren en la producción de diversas citocinas, pueden actuar sobre la proliferación de distintos componentes del sistema inmune, así como sobre la fagocitosis y el sistema del complemento, manifestando una actividad inmunomoduladora.

Dentro de los procesos inflamatorios, la osteoartritis y la artritis reumatoide suponen dos de las afecciones más comunes y con una prevalencia más importante. Los pacientes con artritis reumatoide son, frecuentemente, mujeres peri- y post-menopáusicas³, que sufren la enfermedad como consecuencia de la osteoporosis asociada a la deprivación estrogénica que se produce en la menopausia⁴. De hecho, la menopausia coincide con la aparición de diversas enfermedades o patologías de carácter artrítico, incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, artritis muscular (fibromialgia). Todas ellas son limitantes, discapacitantes y afectan la calidad de vida, y son, a menudo, un motivo de consulta médica por parte de la mujer climatérica. La osteoartrosis es la forma más frecuente de artropatía, y puede afectar tanto a las articulaciones del esqueleto axial como a las de los miembros, con una prevalencia estimada del 10-15% de los adultos mayores de 30 años, que tendrán la enfermedad sintomática en una o más articulaciones. La edad es el factor de mayor riesgo. La pérdida ósea ocurre de forma fisiológica partir de los 30 años, en ambos sexos, pero en las mujeres, se produce un aumento del ritmo de pérdida del hueso durante los años posteriores a la menopausia. De hecho, se ha descrito una osteoartritis menopáusica, caracterizada clínicamente como una osteoartritis sintomática de las manos, que padecen algunas mujeres tras la menopausia.

Datos clínicos sobre la utilización de extractos de corteza de *U. tomentosa* han mostrado la efectividad en el tratamiento de afecciones inflamatorias de las articulaciones, sin la aparición de efectos tóxicos asociados.

Aspectos botánicos y etnomédicos de la uña de gato

La uña de gato corresponde a la especie botánica *Uncaria tomentosa* (Willd) DC., y es una de las 34 especies clasificadas dentro del género *Uncaria*. Se trata de una liana originaria de la amazonía peruana, que puede alcanzar una longitud de 20-30 m y su tallo principal un diámetro de 25 cm. La corteza presenta fisuras longitudinales, con la parte interna de textura fibrolaminar, ligeramente pulverulenta. Las ramas jóvenes presentan sección cuadrangular y pequeñas hojas en forma de lanza. Las ramas más adultas poseen espinas curvo-rectas (no retorcidas), puntiagudas, de consistencia leñosa y 8-20 mm de longitud, de las que deriva el nombre de uña de gato. Las hojas son simples, opuestas, con forma oblonga, aovada o elíptica, y ápice agudo. Las flores son pequeñas y se reúnen en inflorescencias amarillentas, globosas, de alrededor de 2 cm de diámetro.

Esta especie se localiza entre 300 y 800 m sobre el nivel del mar, en Perú, Costa Rica, Colombia, Ecuador, Guatemala, Honduras, Panamá, Surinam, Trinidad y Venezuela^{5,6}.

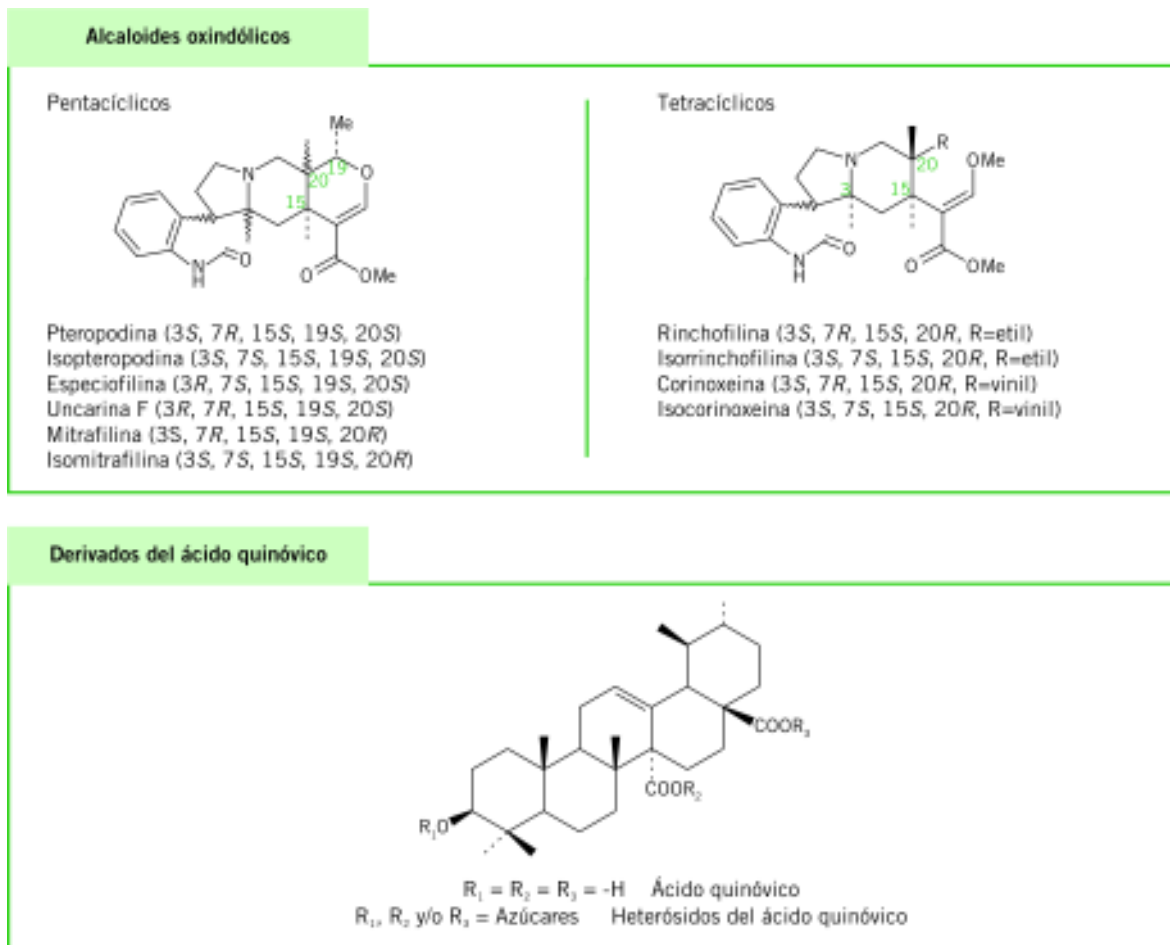
La uña de gato está considerada como la planta medicinal más importante de los indios Asháninka de la amazonía peruana, cuya población se encuentra situada en el triángulo geográfico entre los ríos Pichis-Palcázu, Ucayáli y Perené-Tambo⁷. Además de *Uncaria tomentosa*, en Sudamérica se utiliza popularmente, de forma indistinta también *Uncaria guianensis*. Las partes de la planta más utilizadas son las cortezas del tallo y de la raíz, de las que se obtiene una decocción acuosa⁶. Tradicionalmente, la uña de gato se ha relacionado con múltiples usos terapéuticos, como por ejemplo: tratamiento de abscesos, alergias, artritis, asma, cáncer, efectos secundarios de la quimioterapia, prevención de enfermedades, fiebre, úlcera gástrica, hemorragias, inflamación, irregularidades menstruales, reumatismo, afecciones dérmicas, inflamación del tracto urinario, infecciones víricas, heridas, etc⁷.

Composición química

Se han aislado unos 50 componentes de *Uncaria tomentosa* incluyendo alcaloides, heterósidos del ácido quinóico, otros triterpenos, proantocianidinas y esteroides. 35 de estos compuestos se han aislado únicamente en un par de especies más. Y de estos 35 compuestos, 15 han sido identificados como nuevos compuestos⁸.

Figura
1

Principales componentes de la corteza de *Uncaria tomentosa*



Entre los alcaloides de la corteza de *Uncaria tomentosa*, destacan los **alcaloides oxindólicos pentacíclicos** pteropodina (o uncarina C), isopteropodina (o uncarina E), especiofilina, uncarina F, mitrafilina e isomitrafilina, y los **alcaloides oxindólicos tetracíclicos** rinchofilina, isorinchofilina, corinoxaina y isocorinoxaina (Figura 1). Contiene, además, sus precursores indólicos (akuammigina, tetrahydroalstonina, isoajmalicina, e hirsutina, dihidrocorinanteína, hirsuteína, corinanteína)^{9,10}. También, se han identificado harmano, 5 α -carboxiestrictosidina, y dos glicoalcaloides indólicos¹¹.

Se han aislado también, el triterpeno **ácido quinóvico** (Figura 1) y 15 heterósidos de éste^{9,12}.

Adicionalmente, se han identificado lupeol, ácido ursólico, ácido oleanólico, otros triterpenos polihidroxilados, derivados de los ácidos ursólico y quinóvico^{13,14} y esteroides (β -sitosterol, campesterol y estigmasterol), así como el iridoide ácido 7-deoxilogánico, kempferol, dihidrokempferol, quercetina, ácido quínico, las **procianicinas** A1, B2, B3 y B4, y las cinchonainas la y lb^{10,11,15,16}.



S. Canigueral

Acciones farmacológicas y mecanismos

Uncaria tomentosa es la especie más estudiada de su género. Numerosos estudios han evidenciado su actividad antiinflamatoria, antioxidante e inmunestimulante, de las que son responsables varios constituyentes de la corteza que, probablemente, actúen de forma sinérgica¹⁷.

Actividad antiinflamatoria

La efectividad de extractos de la corteza de *U. tomentosa* frente a procesos inflamatorios ha sido documentada en estudios recientes¹⁸⁻²¹. Los heterósidos del ácido quinóvico y las proantocianidinas son, probablemente, los principales constituyentes que intervienen en la actividad antiinflamatoria de la corteza de la raíz de *U. tomentosa*^{22,23}. Además, la fracción esteroídica ha mostrado un moderado efecto antiinflamatorio. Sin embargo, los alcaloides parecen no contribuir directamente a las acciones antiinflamatoria y antioxidante de la uña de gato²¹.

Mediante uno de los ensayos más clásicos de valoración de la actividad antiinflamatoria *in vivo*, el modelo del edema inducido por carragenina en rata, se demostró un elevado efecto antiinflamatorio de un extracto de corteza rico en heterósidos. Los resultados mostraron una inhibición del 87%, tras la administra-

ción oral de una dosis de 0.16 mg/Kg²⁴. El ácido quinóvico, produjo un 33% de inhibición con el mismo modelo, tras la administración oral de una dosis de 20 mg/Kg²². Utilizando este modelo en ratón, se comprobó que el efecto que produce el extracto hidroalcohólico de la corteza a dosis de 50 mg/Kg es similar al obtenido tras la administración de 7 mg/Kg de indometacina¹⁸.

En un modelo de enteritis inducida por indometacina en rata, el extracto acuoso de corteza atenúa significativamente el grado de lesión sobre la mucosa gástrica. Se trata de un efecto asociado a la supresión de la expresión de TNF α por las células epiteliales y a la inhibición de la apoptosis de estas células^{21,25}. En un modelo murino, la administración de un extracto acuoso de corteza de uña de gato, durante 8 días, previene la inflamación pulmonar inducida por ozono, observándose un menor grado de aparición de necrosis epitelial y una disminución en el número de mediadores de la inflamación¹⁹.

Actividad antioxidante

La actividad antioxidante de la uña de gato ha sido observada en diferentes ensayos. El extracto acuoso liofilizado de corteza de *Uncaria tomentosa* demostró actividad quelante de radicales libres, mediante el ensayo con DPPH (2,2-difenil-1-picrihidrazilo), con una EC₅₀ de 18 μ mL. Además, dicho extracto es capaz de prevenir la citotoxicidad inducida con DPPH y radiación UV en macrófagos murinos (RAW 264.7) a 10 g/mL²⁰, así como de inhibir

la producción de $\text{TNF}\alpha$ inducida por LPS en el mismo tipo de células con una EC_{50} de 1.2 ng/mL^{20,26}. Además, se ha observado una inhibición de la liberación de prostaglandina E2 inducida por LPS, en la misma línea celular de macrófagos murinos²⁶. También, se ha demostrado que tanto el extracto hidroalcohólico como el acuoso de la corteza inhiben *in vitro* de forma moderada la COX-1 y la COX-2¹⁸.

En estudios *in vitro*, se ha demostrado que un extracto acuoso de corteza de *U. tomentosa* inhibe la activación de NF- κ B en macrófagos murinos (RAW 264.7) y la expresión del gen de la óxido nítrico sintasa inducible, en células epiteliales (HT29)²⁵. Por su parte, un extracto hidroalcohólico de corteza, a la concentración de 500 g/mL, es capaz de suprimir la activación de NF- κ B en células Jurkat¹⁸. Estos resultados se han observado también con un extracto acuoso libre de alcaloides²⁷.

Recientemente, se ha comparado la actividad antioxidante de un extracto acuoso (decocción) de la corteza de *U. tomentosa* con y sin taninos, observándose una correlación entre la capacidad de quelación del DPPH y el contenido en proantocianidinas del extracto, de tal forma que una disminución en el contenido de proantocianidinas produce una disminución significativa de la capacidad antioxidante²³.

Actividad inmunomoduladora

La acción de los alcaloides parece estar más relacionada con la actividad inmunomoduladora, si bien no son éstos las únicas sustancias implicadas en esta actividad. Extractos de la corteza de *U. tomentosa*, así como alcaloides purificados estimulan, *in vivo* e *in vitro*, la fagocitosis por granulocitos. Los alcaloides que han mostrado actividad son los oxindol-pentacíclicos pteropodina, isomitrafilina, e isopteropodina (el más activo), y el oxindol-tetracíclico isorrinchofilina. Sin embargo, *in vivo*, mediante el test de aclaramiento de carbón, únicamente fue observada actividad tras la adición de catequinas a una mezcla inactiva de alcaloides^{28,29}.

Se ha observado un efecto concentración-dependiente sobre la proliferación linfocitaria. La incubación de células endoteliales (EA.hy926) con alcaloides oxindol pentacíclicos, en bajas concentraciones, estimula la liberación de un factor no identificado que incrementa en un 230% la proliferación de linfocitos humanos B y T, débilmente activados o en fase de reposo. Este factor proliferativo, sin embargo, no es inducido por los alcaloides oxindol tetracíclicos, como la rinchofilina e isorrinchofilina, que actúan de forma antagonista en la liberación del mismo³⁰. Sin embargo, un extracto acuoso libre de alcaloides, en un rango de concentraciones de 125 μ /mL a 200 μ /mL, inhibió la proliferación de linfocitos



©S. Canigueral



S. Canigueral

murinos T y B, y esta inhibición no está provocada por un efecto tóxico sobre estas células, o por inducción de la apoptosis. Además, este extracto no interfiere sobre la producción de IL-2²⁷. Ese mismo extracto acuoso, a dosis de 125-500 mg/Kg, incrementó, *in vivo*, la supervivencia de linfocitos, sin afectar su proliferación ni producir cambios en las proporciones de las diferentes poblaciones leucocitarias³¹. En otro modelo *in vivo* (leucemia inducida por doxorubicina en rata), se observó que el extracto acuoso de la corteza, administrado 24 horas después de la inducción por el agente quimioterápico, y durante un período de 16 días, producía una recuperación más rápida, provocando un incremento proporcional en todas las fracciones leucocitarias. El extracto utilizado contenía una cantidad de alcaloides inferior al 0,05%³². Los mismos autores mostraron que se produce una estimulación de la proliferación linfocitaria, *in vivo*, tras la administración oral del extracto acuoso a dosis de 40 y 80 mg/Kg durante 8 semanas³³.

Recientemente, se ha demostrado que la administración profiláctica, durante 7 días, de un extracto con un 1% de alcaloides (50, 100, 150 y 200 mg/Kg) produce un efecto protector en ratones infectados con una dosis letal de *Listeria monocytogenes*. El extracto previene la mielosupresión y la esplenomegalia que produce la infección por *Listeria*, debido a un incremento en el número de células progenitoras de granulocitos y macrófagos en la médula. Se observa también un incremento en la producción de IL-1 e IL-6, con la dosis de 100 mg/Kg³⁴. La estimulación en la producción de interleucinas se observó también con un extracto acuoso de la corteza de *U. tomentosa* (con 6 mg/g de alcaloides oxindólicos totales), que, a concentraciones de 25-100 µ/mL, provocó un aumento en la producción de IL-1 e IL-6 en macrófagos alveolares de rata³⁵.

Adicionalmente, tanto los alcaloides oxindólicos pentacíclicos como los tetracíclicos purificados suprimen, de forma concentración-dependiente, la degradación de triptófano y la producción de neopterina en granulocitos humanos. Estos resultados sugieren un efecto supresor en la formación y liberación de interferón γ (IFN- γ). El IFN- γ está también relacionado con la producción de ERO, por lo que este mecanismo podría relacionarse con la actividad antioxidante³⁶. Finalmente, cabe señalar que el extracto etanólico de la corteza inhibe, de forma moderada, las vías clásica (IC₅₀ = 124 µ/mL) y alternativa (IC₅₀ = 151 µ/mL) del sistema del complemento³⁷.

Otras actividades

Se ha demostrado la actividad antinociceptiva, dosis dependiente, de un preparado con un contenido de un 95% de alcaloides oxindólicos, administrado por vía i.p., en un modelo de dolor abdominal inducido por varios agentes (formalina, capsaicina y calor) en ratón. Se confirmó la implicación del receptor de serotonina 5-HT₂³⁸. Por otra parte, se ha observado que los alcaloides pteropodina e isopteropodinam, *in vitro*, potencian la acción de la acetilcolina y de la serotonina sobre los receptores muscarínicos M1 y los serotoninérgico 5-HT₂, respectivamente, al aumentar la afinidad de estas sustancias por estos receptores³⁹.

El extracto acuoso de la corteza (160 mg/Kg) incrementa la **reparación de DNA**, tanto en rupturas de cadena sencilla, como de cadena doble, inducidas por radiación en rata. La reparación de las rupturas de cadena doble es dosis-dependiente³³. Además, este efecto ha sido observado en voluntarios sanos: la administra-

ción durante 8 semanas consecutivas de 250 o 350 mg de extracto acuoso diario, incrementa, tras 6 semanas de tratamiento, la capacidad de reparación del DNA⁴⁰.

Seis heterósidos del ácido quinóico aislados de la corteza han mostrado **actividad antiviral** moderada frente al virus de estomatitis vesicular, y uno de estos heterósidos, es también activo frente al rinovirus 1B⁴¹.

In vivo, un extracto de alcaloides totales (10-20 mg/Kg) y algunos de sus alcaloides oxindólicos, (10-40 mg/Kg) son capaces de atenuar, en ratón, el deterioro de la **memoria** inducido por disfunción del sistema colinérgico en el cerebro⁴².

La isopteropodina ha mostrado **actividad antibacteriana** frente a bacterias *Gram* positivas⁴³. Diferentes extractos de *Uncaria tomentosa* han presentado un **efecto antiproliferativo** directo sobre células de cáncer de mama (MCF7)⁴⁴. Además, el extracto acuoso de la corteza inhibe también, en más de un 90%, la proliferación de linfoblastos B (línea celular Raji) y T (línea celular Jurkat), por un mecanismo selectivo de inducción de la apoptosis⁴⁵.

Datos toxicológicos

No se observaron efectos tóxicos en cuatro ensayos *in vitro* diferentes, en el rango de concentraciones estudiadas (10-100 mg/mL)⁴⁶. En el test SMART en *Drosophila melanogaster*, la infusión de la corteza de *U. tomentosa* no produce genotoxicidad⁴⁷.

En varias cepas de *Salmonella typhimurium* con y sin activación metabólica, diferentes fracciones y extractos de la corteza no producen efecto mutagénico⁴⁸. *In vivo*, no fue observado ningún signo de toxicidad en rata, tras la administración de un extracto acuoso liofilizado (contenido de alcaloides: 0.05%) a dosis de 80 mg/Kg, durante 8 semanas, y de 160 mg/Kg durante 4 semanas. Se realizó examen histopatológico, y se examinaron parámetros como peso de los órganos principales, ganancia de peso del animal e ingesta, no observándose diferencias respecto al grupo control³³. Además, la dosis letal 50 (DL₅₀) del extracto acuoso en ratón es superior a 16 g/Kg⁷.

En voluntarios sanos, la administración de 5 mg/Kg/día del extracto acuoso de la corteza, durante 6 semanas consecutivas, no provocó efectos tóxicos^{33,40}.

Datos clínicos

Los preparados a base de corteza de *Uncaria tomentosa* son útiles en afecciones inflamatorias, estando indicados particularmente en casos de dolor articular, como se ha puesto de manifiesto en diversos estudios clínicos.

Un extracto de corteza de *U. tomentosa*, enriquecido con alcaloides oxindólicos pentacíclicos, ha resultado ser efectivo en el tratamien-

to de pacientes con **artritis reumatoide**, tratados con sulfasalazina o hidroxiclороquina. Se trata de un estudio a doble ciego, controlado con placebo, y dividido en dos fases. Durante la primera fase (24 semanas), los pacientes eran tratados con el extracto o con placebo, mientras que durante la segunda fase (28 semanas), todos los pacientes recibieron el extracto. Los resultados muestran que durante la primera fase del estudio, los pacientes tratados con el extracto experimentaban una reducción del dolor articular del 53%, comparado con un 24% en el grupo placebo. En las otras variables estudiadas (número de articulaciones inflamadas, índice de Ritchie o tumefacción articular matutina) no se observaron cambios significativos durante estas 24 semanas. En los pacientes que habían recibido placebo en la primera fase, se obtuvieron mejores resultados durante la segunda fase que los observados al final de la primera: disminución de dolor articular y de la inflamación de las articulaciones, así como una reducción del índice de Ritchie. Se observó también una disminución en la duración de la tumefacción articular matutina, que no resultó ser significativa. Además, no se observaron efectos secundarios claramente atribuibles al tratamiento con este extracto⁴⁹.

En otro estudio clínico realizado en la Universidad Cayetano Heredia (Lima), el extracto de corteza se mostró igualmente efectivo que los AINE en el tratamiento del **reumatismo extra-articular y la osteoartritis**. Además, otro ensayo, cooperativo, multicéntrico y a doble ciego, realizado por la Asociación Peruana de Reumatología, con 70 pacientes con **artritis reumatoide**, mostró que el tratamiento con extracto de corteza producía una evolución más favorable en los pacientes respecto al grupo control, en parámetros como capacidad funcional y número de articulaciones dolorosas e inflamadas, tumefacción articular matutina, dolor diurno y dolor nocturno¹².

Por otra parte, algunos estudios clínicos reflejan el interés de la corteza de uña de gato en la mejora de la **respuesta inmunológica** del organismo. La administración de un extracto liofilizado de corteza, producía un incremento significativo en el número medio de leucocitos, en cuatro personas sanas, seis semanas después de la administración³³. Este mismo extracto, produjo un incremento estadísticamente significativo en la respuesta inmunológica en 11 personas sanas, tras la administración de una vacuna neumocócica. Se observó un aumento de la relación linfocitos/neutrófilos en sangre periférica y, a los 5 meses tras la administración de la vacuna, una reducción del descenso del título de anticuerpos generados⁵⁰.

Por último, en un estudio con 30 pacientes infectados con HIV, tras renunciar a la terapia convencional, fueron tratados diariamente, por vía oral, con un extracto que contenía 12 mg de alcaloides oxindol-pentacíclicos, durante un período de 2.2 a 5 meses. Los pacientes con una tasa de leucocitos más baja experimentaron un incremento, y los que tenían un número más alto de leucocitos, mostraron un descenso. El porcentaje de linfocitos experimentó un incremento medio del 35%, aunque no hubo cambios en la relación de células CD4/CD8⁷.

Agradecimientos

Al Programa Iberoamericano CYTED, proyecto X.9 del área de Salud.

1. Remans PH, van Oosterhout M, Smeets TJ, Sanders M, Frederiks WM, Reedquist KA, Tak PP, Breedveld FC, van Laar JM. Intracellular free radical production in synovial T lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7):2003-9.
2. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem* 2005;38(811):981-6.
3. Jochems C, Islander U, Erlandsson M, Verdrengh M, Ohlsson C, Carlsten H. Osteoporosis in experimental postmenopausal polyarthritis: the relative contributions of estrogen deficiency and inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):R837-R843.
4. Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev* 2005;208:194-206.
5. Gattuso M, Di Sapio O, Gattuso S, Li Pereyra E. Morphoanatomical studies of *Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis* bark and leaves. *Phytomedicine* 2004;11:(2-3):213-23.
6. Obregon LE. *Cat's claw, Uncaria genus. Botanical, chemical and pharmacological studies of Uncaria tomentosa (Willd.) D.C. (Rubiaceae) and Uncaria guianensis (Aubl.) Gmel.* Lima (Perú): Instituto de Fitoterapia Americano, 1995.
7. Keplinger K, Laus G, Wurn M, Dierich MP, Teppner H. *Uncaria tomentosa (Willd.) D.C.* - Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *J Ethnopharmacol* 1999;64(1):23-34.
8. Heitzman ME, Neto CC, Winiarz E, Vaisberg AJ, Hammond GB. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria (Rubiaceae)*. *Phytochemistry* 2005;66(1):5-29.
9. Montoro P, Carbone V, de Dizio Zuniga Quiroz J, De Simone F, Pizzi C. Identification and quantification of components in extracts of *Uncaria tomentosa* by HPLC-ES/MS. *Phytochem Anal* 2004;15(1):55-64.
10. Muhammad I, Dunbar DC, Khan RA, Ganzer M, Khan IA. Investigation of uña de gato I. 7-deoxyloganin acid and ¹⁵N NMR spectroscopic studies on pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Phytochemistry* 2001;57(5):781-5.
11. Kitajima M, Hashimoto KI, Yokoya M, Takayama H, Sandoval M, Aimi N. Two new nor-triterpenes glycosides from peruvian "uña de gato" (*Uncaria tomentosa*). *J Nat Prod* 2003;66(2):55-64.
12. Quintela JC, Lock de Ugaz O. Uña de gato. *Uncaria tomentosa (Willd.) DC. Revista de Fitoterapia* 2003;3(1):5-16.
13. Aquino R, De Simone F, Vincieri FF, Pizzi C, Gacs-Baitz E. New polyhydroxylated triterpenes from *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1990;53(3):559-64.
14. Aquino R, De Tommasi N, De Simone F, Pizzi C. Triterpenes and quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa*. *Phytochemistry* 1997;45(5):1035-40.
15. Sheng Y, Akesson C, Holmgren K, Bryngelsson C, Giamapa V, Pero RW. An active ingredient of Cat's claw water extracts. Identification and efficacy of quinic acid. *J Ethnopharmacol* 2005;96(3):577-84.
16. Wirth C, Wagner H. Pharmacologically active procyanidines from the bark of *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine* 1997;4:265-6.
17. Reinhard KH. *Uncaria tomentosa (Willd.) D.C.: cat's claw, una uña de gato o saventaro.* J. Altern. *Complement Med* 1999;5(2):143-51.
18. Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A, Plaza a, Bauer R, Reininger E, Klaas CA, Merfort I. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *J Ethnopharmacology* 2002;81(2):271-6.
19. Cisneros FJ, Jayo M, Niedziela L. An *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract protects mice against ozone-induced lung inflammation. *J Ethnopharmacol* 2005;96(3):355-64.
20. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhma NN, Roberts J, Krenova Z, Trentacosti AM, Miller MJS. Cat's claw inhibits TNF α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radic Biol Med* 2000; 29(1):71-8.
21. Sandoval M, Okuhama NN, Zhang XJ, Condezo LA, Lao J, Angeles FM, Musah RA, Bobrowski P, Miller MJS. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine* 2002;9(4):325-37.
22. Aquino R, De Feo V, De Simone F, Pizzi C, Cirino G. Plant metabolites. New compounds and anti-inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. *J Nat Products* 1991; 54(2):453-9.
23. Goncalves C, Dinis T, Batista MT. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochemistry* 2005;66(1):89-98.
24. Peralta TM. *Efecto antiinflamatorio del extracto glicosídico de Uncaria tomentosa (Willd.) DC. Uña de gato.* Lima: Tesis, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1992.
25. Sandoval M, Thompson JH, Zhang XJ, Liu X, Mannick EE, Sandowska-Krowicka H, Charbonnet RM, Clark DA, Miller MJS. Anti-inflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappa B. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(12):1279-89.
26. Piscoya J, Rodríguez z, Bustamante SA, Okuhama NN, Miller MJS, Sandoval M. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw

- in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res* 2001;50(9):442-8.
27. Akesson C, Lindgreen H, Pero RW, Leanderson T, Ivars F. An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell division and NF- κ B activity without inducing cell death. *Int Immunopharmacol* 2003;3(13-14):1889-900.
 28. Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K. Die Alkaloide von *Uncaria tomentosa* und ihre phagozytose-steigernde Wirkung. *Planta Med* 1984;50:419-23.
 29. Wagner H, Proksch A, Vollmar A, Kreutzkamp B, Bauer J. In-vitro-phagozytose-stimulierung durch isolierte Pflanzenstoffe gemessen im phagozytose-chemolumineszenz-(CL)-modell. *Planta Med* 1985;51:139-44.
 30. Wurm M, Kacani L, Laus G, Keplinger K, Dierich MP. Pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* induce human endothelial cells to release a lymphocyte proliferation-regulating factor. *Planta Med* 1998;64(8):701-4.
 31. Akesson C, Pero RW, Ivars F. C-Med 100 C , a hot water extract of *Uncaria tomentosa* prolongs lymphocyte survival in vivo. *Phytomedicine* 2003;10(1):23-33.
 32. Sheng Y, Pero RW, Wagner H. Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine* 2000;7(2):137-43.
 33. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100TM, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *J Ethnopharmacol* 2000;69(2): 115-26.
 34. Eberlin S, dos Santos LMB, Queiroz MLS. *Uncaria tomentosa* extract increases the number of myeloid progenitor cells in the bone marrow of mice infected with *Listeria monocytogenes*. *Int Immunopharmacol* 2005;5(7-8):1235-46.
 35. Lemaire I, Assinew V, Cano P, Awang DVC, Arnason JT. Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* (Uña de gato). *J Ethnopharmacol* 1999;64(2):109-15.
 36. Winkler C, Wirleitner b, Schroecksnadel K, Schennach H, Mur E, Fuchs D. In vitro effects of two extracts and two pure alkaloid preparations of *Uncaria tomentosa* on peripheral blood mononuclear cells. *Planta Med* 2004;70(3):205-10.
 37. Deharo E, Baelmans R, Giménez A, Quenevo C, Bourdy G. In vitro immunomodulatory activity of plants used by the Tacana ethnic group in Bolivia. *Phytomedicine* 2004;11(6):516-22.
 38. Jürgensen S, Dalbó S, Angers P, Soares Santos AR, Ribeiro-do-Valle RM. Involvement of 5-HT₂ receptors in the antinociceptive effect of *Uncaria tomentosa*. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81(3): 466-77.
 39. Kang TH, Matsumoto K, Tohda M, Murakami Y, Takayama H, Kitajima M, et al. Pteropodine and isopteropodine positively modulate the function of rat muscarinic M1 and 5-HT₂ receptors in *Xenopus* oocyte. *Eur J Pharmacol* 2002; 444(1-2):39-45.
 40. Sheng Y, Li L, Holmgren K, Pero RW. DNA repair enhancement of aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* in a human volunteer study. *Phytomedicine* 2001;8(4):275-82.
 41. Aquino R, De Simone F, Vincieri FF, Pizzi C, Conti C, Stein ML. Plant metabolites. Structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. *J Nat Prod* 1989;52(4):679-85.
 42. Mohamed AF, Matsumoto K, Tabata K, Takayama H, Kitajima M, Watanabe H. Effects of *Uncaria tomentosa* total alkaloid and its components on experimental amnesia in mice: elucidation using the passive avoidance test. *J Pharm Pharmacol* 2000;52(12):1553-61.
 43. García R, Cayunao C, Bocic R, Backlouse N, Delporte C, Zaldivar M, Erazo S. Antimicrobial activity of isopteropodine. *Z Naturforsch* 2005;60(5-6):385-8.
 44. Riva L, Coradini D, Di Fronzo G, De Feo V, De Tommasi N, De Simone F, Pizzi C. The antiproliferative effects of *Uncaria tomentosa* extracts and fractions on the growth of breast cancer cell line. *Anticancer Res* 2001;21(4A):2457-61.
 45. Sheng Y, Pero RW, Amiri A, Bryngelsson C. Induction of apoptosis and inhibition of proliferation in human tumor cells treated with extracts of *Uncaria tomentosa*. *Anticancer Res* 1998;18(5A):3363-8.
 46. Santa María A, López A, Díaz MM, Albán J, Galán de Mera, Vicente Orellana JA, Pozuelo JM. Evaluation of the toxicity of *Uncaria tomentosa* by bioassays in vitro. *J Ethnopharmacol* 1997;57(3):183-7.
 47. Romero-Jiménez M, Campos-Sánchez J, Analla M, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional medicinal herbs. *Mutat Res* 2005;585(1-2):147-55.
 48. Rizzi R, Re F, Bianchi a, De Feo V, De Simone F, Bianchi L, Stivala LA. Mutagenic and antimutagenic activities of *Uncaria tomentosa* and its extracts. *J Ethnopharmacol* 1993;38(1):63-77.
 49. Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(2):678-81.
 50. Lamm S, Sheng Y, Pero RW. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*. C-Med-100. *Phytomedicine* 2001;8:267-74.