

LA FARMACIA MODERNA ESTÁ EN LOS PRODUCTOS NATURALES

por

Jaime Bermejo Barrera*

Resumen

Bermejo Barrera, J.: La farmacia moderna está en los productos naturales. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **24**(92): 441-447, 2000. ISSN: 0370-3908.

Se hace una breve descripción de los metabolitos aislados la mayor parte de ellos de la familia de las Compuestas, algunos con propiedades farmacológicas.

Palabras clave: *Trixis paradoxa*, *Eupatorium*, lactonas sesquiterpénicas, diterpenos, flavonoides, farmacología.

Abstract

A short description is given of numerous metabolites isolated from the Compositae family, some with pharmacological activity.

Key words: *Trixis paradoxa*, *Eupatorium*, Compositae, sesquiterpene lactones, diterpenes, flavonoids, pharmacology.

Introducción

En una reunión de la Sociedad Internacional de Química Ecológica celebrada en Suecia se adoptó por unanimidad de los miembros asamblearios, proclamar y mantener la siguiente resolución:

“Los Productos Naturales constituyen un tesoro de inmenso valor para la humanidad. La extraordinaria velocidad con que se produce actualmente la extinción de especies está dando lugar a una rápida depresión de este tesoro, con consecuencias potencialmente desastrosas. La

Sociedad Internacional de Ecología Química hace un llamamiento urgente para que, en el ámbito mundial, se arbitren medidas para detener el curso de la actual extinción de especies y para que se emprendan, con una extensión mucho más vasta, estudios bioracionales dirigidos al descubrimiento de nuevas sustancias químicas naturales de uso en medicina, agricultura e industria. Estos esfuerzos exploratorios deberían de ser acometidos por un consorcio entre países desarrollados y en vías de desarrollo, de tal manera que los beneficios económicos desemboken en medida razonable a todos los participantes”.

* Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González”-Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del C.S.I.C., La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España. E-mail: jbermejo@ull.es

Generalidades

La extinción de especies "la muerte del pajarillo", como ha sido llamada es la crisis silenciosa de nuestro tiempo. Las especies se están perdiendo a una velocidad cada vez más en aumento, mucho más rápidamente en orden de magnitud que las velocidades de reemplazamiento evolucionario. Incluso los más optimistas conceden que no hay remisión a la vista. Es previsible que en el siglo XXI, el ritmo de crecimiento demográfico propicie la destrucción biótica de manera irreversible.

Se está así empezando a captar que, en efecto, tal extinción será para siempre, sin embargo, no parece que hayamos comprendido aún que es lo que perdemos cuando las especies desaparecen. Un aspecto totalmente crítico es que un empobrecimiento biótico lleva consigo un empobrecimiento químico. La pérdida de una especie significa la pérdida de sustancias químicas que son potencialmente únicas en la naturaleza, que muy probablemente puedan ser creadas independientemente en el laboratorio y que posiblemente serían de gran utilidad particularmente en medicina. En sentido totalmente real, y completamente aparte de otros aspectos asimismo meritorios, las especies tienen valor químico.

Las implicaciones de la pérdida de especies pueden ser de vértigo en lo que respecta a la Química Médica. El hombre, ha investigado desde siempre la naturaleza como fuente de medicamentos, y su búsqueda tiene una larga historia de deuda por pagar. Durante siglos o quizás milenios el *jicote* o abeja carpintera fue un habitante casi anónimo de las tierras bajas de Guanacaste, al noreste de Costa Rica. Su tamaño (unos 2.5 cm), el color negro brillante de las hembras, y el amarillo claro de los machos, la costumbre de construir sus nidos en ramas o árboles muertos y hasta el diario trájín en busca de néctar y polen son el resultado de una evolución que se ha producido a lo largo de millones de años, y en la que casi nadie había reparado.

Pero alguien cayó en la cuenta de que el *jicote*, al igual que las 300.000 especies de insectos que pululan por los bosques y selvas costarricenses, puede poseer una sustancia o una simple molécula cuya producción en serie tal vez sirva para curar enfermedades, mejorar las cosechas o revolucionar la industria. Por eso, cada porción de su minúsculo cuerpo está siendo estudiada y analizada para saber si encierra algún secreto que resulte útil y rentable a la sociedad.

Lo mismo ocurre con miles de plantas y árboles, no sólo en Costa Rica, sino en todas las zonas tropicales del mundo, las más ricas en biodiversidad, es decir, en varie-

dad y cantidad de especies vegetales y de animales invertebrados. La ciencia, con los laboratorios farmacéuticos a la cabeza, ha vuelto su mirada hacia estas regiones del planeta todavía semidesconocida, si se considera que apenas el 1% de las plantas y el 10% de los insectos han sido estudiados por la medicina occidental.

Así, firmas estadounidenses, francesas, británicas o alemanas se han lanzado a una frenética carrera a través de un camino que habían abandonado en los años setenta, cuando la biotecnología y la química molecular parecían capaces de brindar soluciones a todos los males de la humanidad.

Ahora bien, no siempre es posible asimilar la acción de una planta medicinal a uno de sus principios activos. El efecto producido es con gran frecuencia, el resultado de sinergias complejas que aparecían por asociación de diversas sustancias, cada una de las cuales es totalmente inactiva por sí sola. Por ejemplo, la propiedad colestérica y diurética de las hojas de alcachofa no se manifiesta más que cuando se yuxtaponen una serie de sustancias que, por sí sola no tienen ningún efecto terapéutico identificable mediante métodos farmacológicos. Por tanto ¿cómo es posible en estas condiciones verificar la eficacia de las plantas medicinales indígenas o exóticas?. Únicamente la experimentación farmacológica permite precisar el perfil de la actividad de una especie vegetal, determinar la dosis óptima y definir el modo de preparación de sus extractos. La parte de la planta utilizada, su estado fresco o seco, el disolvente, el modo de preparación del extracto, el tiempo de extracción, o la dosis que ha de administrarse son otros tantos factores que conviene definir para cada planta, ya que varía considerablemente de una a otra. Lo mismo puede decirse de la elección de las técnicas farmacológicas (investigación de toxicidad, técnica *in vivo* o *in vitro*, elección del órgano de análisis, etc), del modo de administración (oral, inyectable, externa).

Frente a esta gran diversidad de los protocolos experimentales, y en la imposibilidad de verificarlos en su conjunto, en una primera fase es necesario mantenerse lo más cerca posible de la tradición, tanto al nivel de preparación como a nivel del efecto farmacológico que se persigue. El resultado obtenido en los laboratorios universitarios de Metz y de Nancy y en el laboratorio de psicofarmacología de la Universidad de Estrasburgo (Francia), demuestra que cada especie vegetal es única y que sólo la experimentación permite definir, en función de la eficacia terapéutica, los modos de preparación de los extractos y las dosis que han de prescribirse. Veamos algunos ejemplos:

a) La influencia de la parte de la planta

El romero (*Rosmarinus officinalis* L.) es una planta medicinal conocida por la medicina Griega y arábigo-persa para resolver las obstrucciones del hígado y provocar el fluir de la orina; en Francia también se utiliza tradicionalmente como colerético (estimulación de la secreción biliar por el hígado), y para facilitar las funciones de eliminación renal y digestiva. Se han confirmado estas indicaciones terapéuticas tradicionales: el romero posee propiedades coleréticas y diuréticas (aumento de la secreción urinaria en la rata, pero administrando al animal extractos preparados a partir de retoños jóvenes, hojas adultas y brotes floridos, se observa que los retoños jóvenes son los más activos para la secreción biliar y la secreción urinaria. Resultados parecidos se han observado *in vivo*, ya que retoños jóvenes protegen a las ratas contra una hepatitis inducida por tetracloruro de carbono. *In vitro*, estos retoños jóvenes presentan un efecto hepatoprotector ante una intoxicación de los hepatocitos aislados de ratas, provocada por *terc*-butilhidroperóxido. Los hepatocitos aislados se obtienen después de la perfusión de un hígado de rata con colagenasa y disociación de las células. El tóxico, *terc*-butilhidroperóxido, induce una lipoperoxidación de las membranas, evaluadas por la dosificación del malonaldehído, y una necrosis celular cuantificada por la dosificación de los lactatos dehidrogenasa (LDA) y de los glutamatos piruvatos transaminasa (GPT). Así pues, los extractos de retoños jóvenes tienen un efecto antinecrótico y antirradicales libres (Hoefler et al. 1987). Estos resultados demuestran también aquí que en el romero la parte más activa de la planta son los retoños jóvenes.

b) La influencia del disolvente de extracción

La raíz del hinojo (*Foeniculum vulgare* P. Miller) se consideraba diurética en la medicina griega, egipcia y en la medicina tradicional francesa en forma de vino medicinal, pero sus efectos farmacológicos no se habían demostrado. Se prepararon dos extractos: uno de ellos se obtuvo macerando las raíces en un disolvente hidroalcohólico de bajo contenido en etanol, corriente en los vinos medicinales; el otro con maceración en agua. Ambos extractos obtenidos se administraron a la rata, que recibió una sobrecarga hídrica hipotónica. A continuación, cada hora, y a lo largo de 24 horas, se recogieron las secreciones urinarias. Únicamente los extractos hidroalcohólicos presentaron un efecto diurético importante lo que demostraba que la presencia de alcohol en el disolvente es indispensable para extraer los principios activos responsables del efecto.

c) La influencia de la dosis suministrada

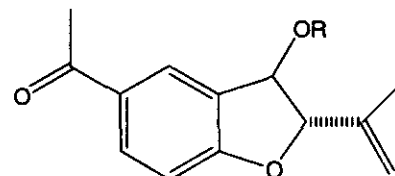
La actividad terapéutica de un medicamento está en función de la dosis que se aplica. Podría pensarse que, aumentando la dosis, se aumenta el efecto. Si bien esto demuestra ser parcialmente exacto para ciertas plantas, en otras, los efectos biológicos difieren de una especie a otra. La adormidera de California (*Eschscholtzia californiana* Cham) se utilizaba desde antaño por los indios americanos como calmantes. Sus propiedades evolucionaron paralelamente a la dosis; aparecen a partir de una dosis de 100 mg/Kg y aumenta regularmente hasta la dosis de 1600 mg/Kg.

No ocurre lo mismo en el *Eupatorium cannabinum*, que como sabemos es una **asteraceae** que, desde la antigüedad goza de reputación hepatótropa lo que le hace recomendable en los casos de ictericia y colecistitis. Protege a la rata de una hepatitis inducida por tetracloruro de carbono, a partir de dosis de 250 mg/Kg, pero este hecho no aumenta cuando la dosis administrada se multiplica por dos o por cuatro (Lexa et al., 1989).

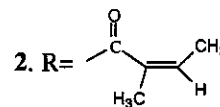
La investigación sistemática de los principios activos de las plantas, está actualmente dirigida sobre todo hacia la extracción de compuestos citotóxicos potencialmente utilizados para combatir el cáncer, (se estima que los compuestos orgánicos vegetales conocidos, el diez por ciento del total tienen actividad).

En la última década y con vistas de ser utilizados como agente terapéutico se han estudiado gran número de extractos de plantas, que exhibían actividad antineoplásica, reconociéndose en muchos casos, su potencial citotóxico con relación a numerosos tipos de tumores.

Un extraordinario número de lactonas sesquiterpénicas aisladas de especies de la familia de las compuestas, principalmente del género *Centaurea*, *Artemisia* y *Eupatorium* exhiben considerable actividad antitumoral, siendo de un

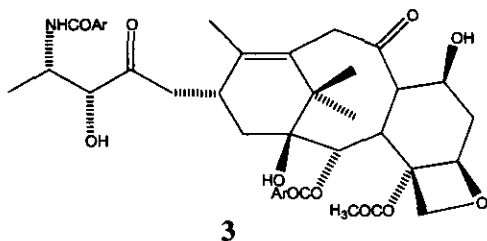


1. R= H



modo general, activas en relación al carcinoma 256 de Walter. Para que estas lactonas presenten actividad de cierta importancia, es necesaria la presencia del agrupamiento α -metileno- γ -lactona. Análisis antitumorales realizados por National Institute of Health (Rodríguez *et al.* 1976) mostraron que el toxol (1) y su angelato (2) exhibían amplia actividad antitumoral contra el P-388.

El taxol (3), es un diterpeno del grupo del taxano, el cual ha sido aislado de varias especies del género *Taxus*, familia Laxaceae. Se ha comportado como un excepcional agente terapéutico contra el cáncer con un amplio espectro de actividad antileucémica y antitumoral, siendo activo *in vivo* contra el P-388, P-1534 y L-1210 en ratas leucémicas (Vidensek *et al.* 1990). Actualmente se ha mostrado como una sustancia única y de especial eficacia en el tratamiento de los cánceres de ovario y de pulmón.

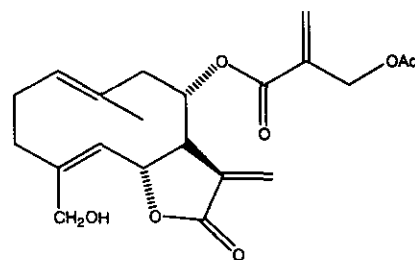


En el Instituto Universitario de Bío-Orgánica "Antonio González"- Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se avanza cada vez más en el estudio de los productos naturales principalmente de plantas canarias y sudamericanas, pero siempre poniendo nuestra atención a las respuestas del hombre del campo. Así, en el año de 1988 la Cátedra de Biología Vegetal de la Universidad de La Laguna (Tenerife-Islas Canarias-España) saca a la luz un extraordinario "Catálogo de las Plantas Medicinales de las Islas Canarias. Sus Aplicaciones Populares" (Pérez de Paz, 1988). A esta publicación le siguió otra sobre plantas iberoamericanas (González, 1990a).

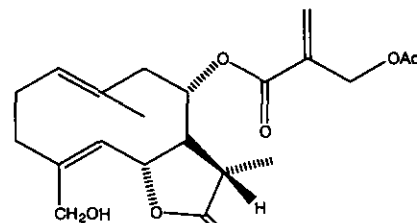
De aquí que el contexto u objetivo del presente trabajo consistiere en dar cuenta de una serie de metabolitos secundarios obtenidos de plantas sudamericanas, Canarias y Península Ibérica perteneciente a la familia de las Compuestas.

Centáurea amara L. Se encuentra en la Ciudad Encantada (Cuenca, España). De la parte aérea de esta especie se aislaron las nuevas lactonas sesquiterpénicas amarina (4) y dihidroamarina (5) junto a las ya conocidas melitensina (6) y dehidromelitensina (7) (González *et al.* 1980).

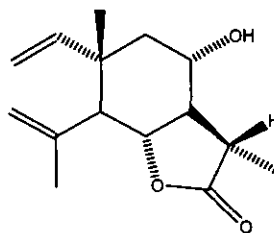
Centaurea arbutifolia Svent. Se encuentra en Las Palmas de Gran Canaria. De esta especie se aislaron cinco lactonas sesquiterpénicas una de ellas conocida, la aguerina A (González *et al.* 1978), las otras cuatro fueron nuevas y denominadas arbutifolina (8), 11,13-dihidroarbutifolina (9), isoarbutifolina (10) y 11,13-dihidroisoarbutifolina (11) (González *et al.* 1981)



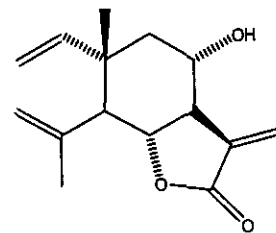
4



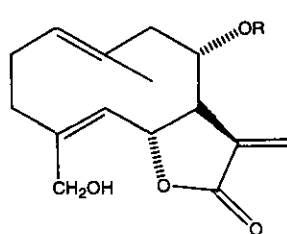
5



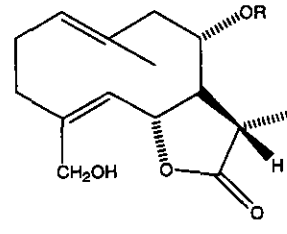
6



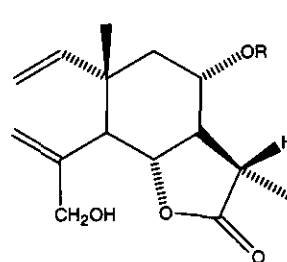
7



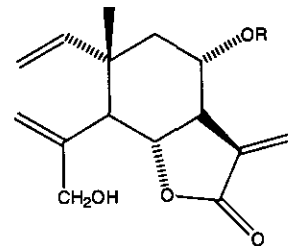
8



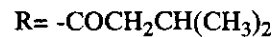
9



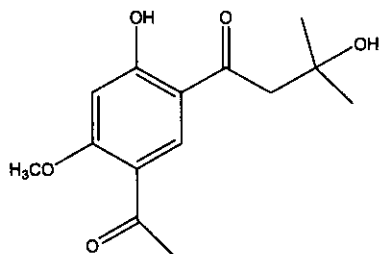
10



11

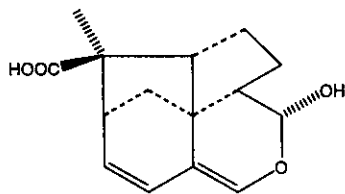


Artemisia glutinosa. De las partes aéreas de esta especie recolectada en Ontigola (Toledo, España) se ha aislado herniarina, los flavonoides naringenina, dihidroquercetina, 7,3-dimetileter, 5,3',4'-dihidroxi-7-metoxiflavanona, palmatina y tres derivados de acetofenonas: 2,4-diacetilansol, dehidroespeletona y el nuevo compuesto glutinosol (12) (González *et al.* 1983)



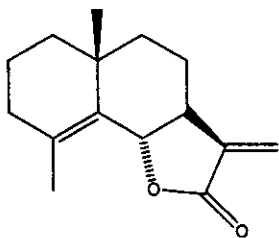
12

Trixis paradoxa Cass. Fue recolectada en Canta (Perú), su extracción con etanol y cromatografía en columna dio los siguientes componentes: Los triterpenos β -amirina, acetato de lupeol y lupeol, la cumarina perefiorina, el flavonoide xantomicrol y el nuevo sesquiterpeno trixol (13) (González *et al.*, 1984).

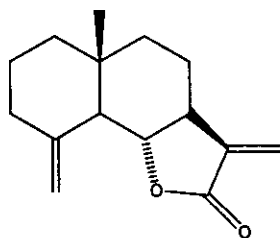


13

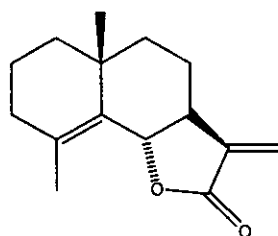
Eupatorium quadrangulare. Recolectado en San Luis de Potosí (México), su extracción con metanol en caliente y posterior tratamiento del extracto, nos permitió llegar a un líquido siruposo que por posterior cromatografía en columna nos condujo a cuatro lactonas sesquiterpénicas denominadas: arbusculina B (14), β -ciclocostunolido (15), α -ciclocostunolido (16) y quadrangulina A (17), esta última nueva en la bibliografía (González *et al.* 1985)



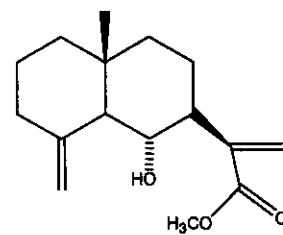
14



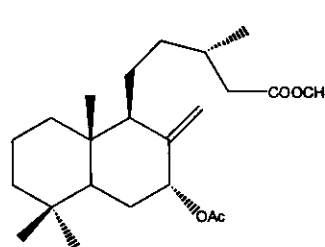
15



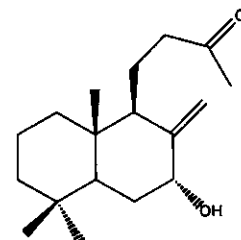
16



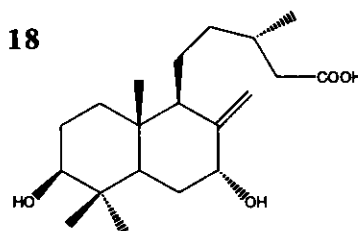
17



18



19



20

Eupatorium salvia Colla. A esta especie se le denomina ahora *Ageratina salvia* Colla perteneciente también a la familia de las compuestas, tribu Eupatorieae.

El extracto etanólico en caliente dio después de cromatografía en columna cinco diterpenos de la serie del labdano: ácido sálvico, acetato del ácido sálvico, metil-7 α -acetoxi-labd-8(17)-en-15-oato (18), 7 α -hidroxi-14,15-dinor-13-oxo-8(17)-labdeno (19), 3 β , 7 α -dihidroxi-labd-8(17)-en-15-oico (20), estos tres últimos nuevos en la bibliografía (González *et al.*, 1990b)

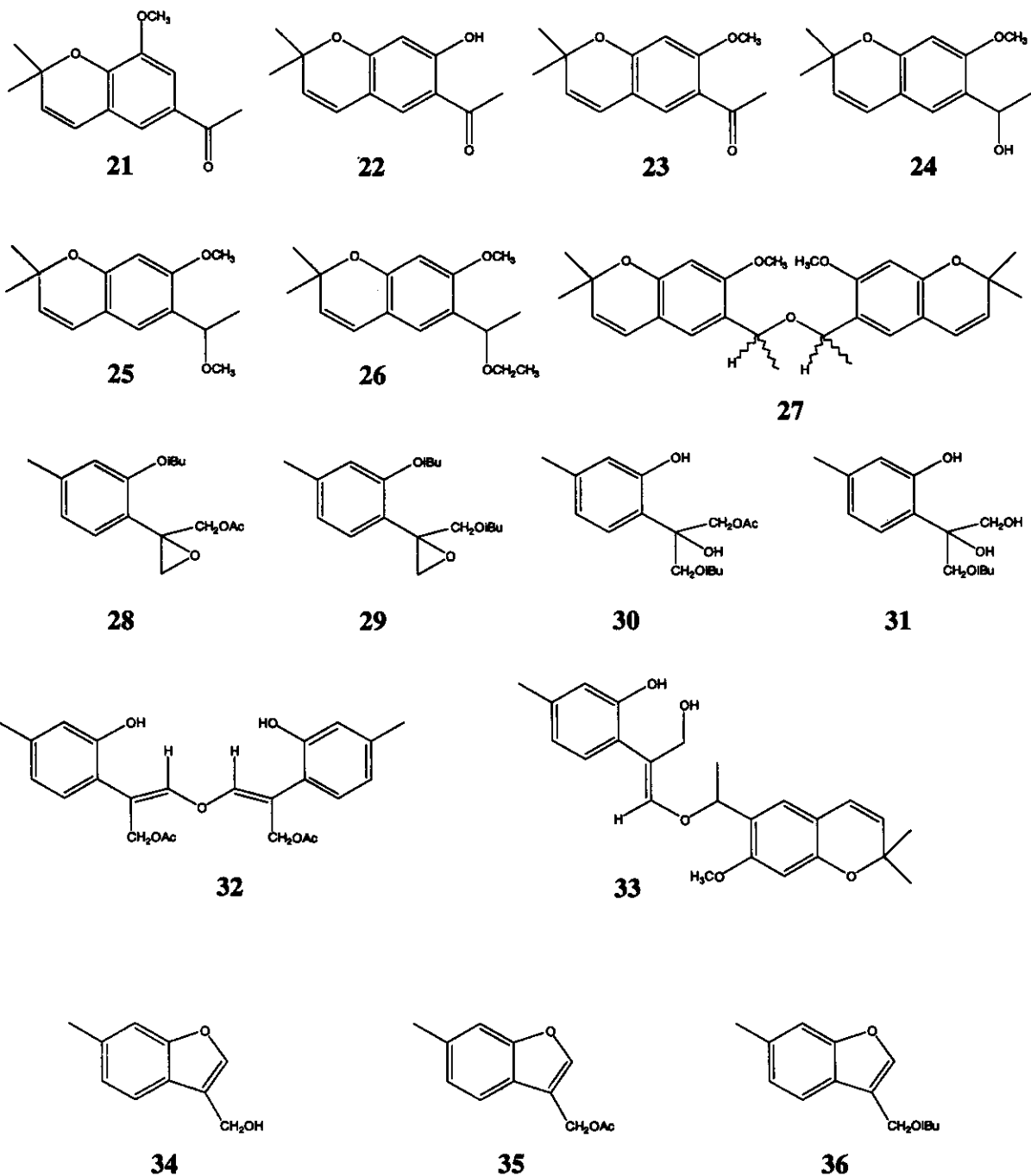
Del *Eupatorium* también se aísla el sesquiterpeno espatulenol y los flavonoides pectolarigenina y salvigenina.

Eupatorium glechonophyllum. Siguiendo nuestra línea de investigación sobre la búsqueda de lactonas sesquiterpénicas en el género *Eupatorium*, hemos reinvestigado el *Eupatorium glechonophyllum*, denominado ahora *Ageratina glechonophylla* Less (King &

Robinson, 1975). Este género endémico de Chile, no mostró la presencia de lactonas sesquiterpénicas en cambio nos proporcionó diecisiete sustancias, la mayoría constituyentes fenólicos (González *et al.*, 1992a). Para su estudio lo dividimos en dos grupos: a) derivados del 2,2-dimetil-cromeno y b) derivados del timol.

a) Sustancias derivadas del 2,2-dimetil-cromeno

6-acetil-8-metoxi-2,2-dimetil-cromeno (21), 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetilcromeno (22), 6-acetil-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno (23), 6-(1-hidroxietil)-7-metoxi-2,2-dimetil-cromeno (24), 6-(1-metoxietil)-7-metoxi-2,2-



dimetil-cromeno (25), 6-(1-etoxietil)-7-metoxi-2,2-dimetil-cromeno (26), sustancia dimérica (27).

b) Sustancias derivadas del timol

Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-timol (28), isobutirato de 10-isobutiriloxi-8,9-epoxi-timol (29), 8-hidroxi-9-isobutiriloxi-10-acetoxi-timol (30), 8,9-dihidroxi-10-isobutiriloxi-timol (31), glechonina A (32), glechonina B (33), 3-hidroximetil-6-metil-benzofurano (34), 3-acetoximetil-6-metilbenzofurano (35), 3-isobutiriloximetil-6-metil-benzofurano (36). Estas seis últimas sustancias son nuevas en la bibliografía.

La sustancia (34) se obtuvo también mediante una síntesis total (González *et al.*, 1992b).

Bibliografía

- González, A. G. 1990. "Plantas Iberoamericanas, Fuentes de Moléculas Bioactivas". 1ª Ed. Litografía Romero. Santa Cruz de Tenerife, 219 pp.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Bretón, F. J. L., Galindo, A. & Massanet, G. M. 1978. "Sesquiterpene Lactones from *Centáurea arbutifolia*", *Rev. Latinoamer. Quim.* 9:78-79.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Díaz, J. G., Rodríguez, P. E. M., Yanes, H. C., Rauter, A. P. & Pozo, C. J. 1990b. "Diterpene and other Constituents of *Eupatorium salvia* Colla", *Phytochemistry.* 29:321-323.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Estévez, F. T. & Velásquez, R. 1983. "Phenolic Derivatives from *Artemisia glutinosa*", *Phytochemistry.* 22:1515-1516.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Toledo, F. & Daza, L. R. 1981. "Sesquiterpene Lactones from *Centáurea arbutifolia*", *Phytochemistry.* 20:1895-1897.
- González, A. G., Bermejo, J. B. & Yanes, H. C. 1992a. "Thymol Derivatives and a Chromene from *Ageratina glechonophylla*", *Phytochemistry.* 31:714-716.
- González, A. G., Bermejo, J. B. & Yanes, H. C. 1992b. "A Synthesis of 3-hidroxy-methyl-6-methylbenzofuran", *Heterocycles.* 34:1311-1315.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Yanes, H. C., Estévez, F. T. & Domínguez, X. A. 1985. "Eudesmane Sesquiterpene from *Eupatorium quadrangulare*", *Phytochemistry.* 24:1847-1848.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Yanes, H. C., Peraza, P. J. & Zaragoza, T. 1984. "Nuevo derivado isocodrónico de la *Trixis paradoxa* Cass", *An. Quim.* 80C:319-320.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Zaragoza, T. & Velásquez, R. 1980. "Química de las Compuestas XLIII. Lactonas Sesquiterpénicas de la *Centáurea amara* L. (Amarina y Dihidroamarina)", *An. Quim.* 76:296-297.
- Hoefler, C., Fleurentin, J., Mortier, F., Pelt, J. M. & Guillemain, J. 1987. "Comparative Choleric and Hepatoprotective Properties of young Sprouts and Total Plant Extracts of *Rosmarinus officinalis* in Rats", *J. Ethnopharmacology.* 19:133-143.
- King, R. H. & Robinson, H. 1975. "The Biology and Chemistry of the Compositae". Symposium at Reading. U.K.
- Lexa, A., Fleurentin, J., Lehr, P. R., Mortier, F., Pruvost, M. & Pelt, J. M. 1989. "Choleric and Hepatoprotective Properties of *Eupatorium cannabinum* in the Rats", *Planta Medica.* 55:127-132.
- Pérez de Paz, P. L. 1988. "Catálogo de las Plantas Medicinales de la Flora Canaria. Aplicaciones populares" 1ª ed. Santa Cruz de Tenerife, 131 pp.
- Rodríguez, E., Towers, G. H. N. & Mitchell, J. C. 1976. "Biological Activities of Sesquiterpenes Lactones", *Phytochemistry.* 15:1573-1580.
- Vidensek, N., Lim, P., Campbell, A. & Carlson, C. 1990a. "Taxol Content in Bark, Wood, Root, Leaf, Twing, and Seedling from several *Taxus* species", *J. Nat. Prod.* 53:1609-1610.