



Xavier Lozoya Legorreta

(Compilador)

¿Una nueva farmacéutica  
para el siglo XXI?

La aportación de América Latina al estudio  
de las plantas medicinales

¿Una nueva farmacéutica para el siglo XXI?

La aportación de América Latina al estudio  
de las plantas medicinales

Xavier Lozoya Legorreta  
(Compilador)

Edición y corrección: Claudia Ribalta Contreras  
Diseño de cubierta: Claudia Ribalta Contreras  
Diseño y maquetación: Elier Guzmán Lajud

© Xavier Lozoya Legorreta, Cuba, 2022  
© CENIC, 2022

ISBN 978-959-7145-23-3 (versión impresa)  
ISBN 978-959-7145-21-9 (versión Ebook PDF)

EDITORIAL CENIC  
Ave. 25, Esq. 21 A, No. 15202,  
Playa, La Habana, Cuba. CP 11600.  
editorial.cenic@cnic.cu  
Teléfono: +53 7208 5831

# CONTENIDO

PRESENTACIÓN / IV

**Aspectos educativos de la fitomedicina en el contexto médico universitario académico latinoamericano / 1**

**Validación, producción y comercialización de productos fitoterápicos de la biodiversidad mesoamericana / 16**

El Centro de Estudios Mesoamericanos sobre Tecnología Apropriada (Cemat) / 17

La Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC) / 18

El Laboratorio de Productos Naturales Farmaya / 18

Otras contribuciones / 19

Las actividades básicas de investigación realizadas / 19

**De la tradición a la ciencia / 50**

**Evidencias científicas de cuatro productos cubanos para la salud obtenidos de fuentes naturales / 58**

Policosanol / 60

Abexol® / 63

Prevenox® / 66

Palmex® / 69

**La investigación de fitofarmacos basada en evidencia: del laboratorio a la clínica / 82**

*Galphimia glauca* (Malpighiaceae) / 87

*Sphaeralcea angustifolia* (Malvaceae) / 92

*Ageratina pichinchensis* (Asteraceae) / 100

**Compuestos surgidos de plantas mexicanas con potencial terapéutico: una recopilación / 109**

*Ageratina pichinchensis* / 111

*Galphimia glauca* / 115

*Hibiscus sabdariffa* / 121

*Psidium guajava* / 122

*Solanum* / 127

ANEXO / 140

## PRESENTACIÓN

*En la segunda mitad del siglo xx, resurgió en la América Latina el interés por estudiar y desarrollar el conocimiento de las plantas medicinales ancestralmente en uso por la población de las múltiples culturas nacionales que caracterizan al territorio. Tal circunstancia no fue fortuita: se debió principalmente a dos acontecimientos geopolíticos que ocurrieron al principio de los años setenta.*

*El primero fue la incorporación de la República Popular China a la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en octubre de 1971, y con ello a la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde dieron a conocer el exitoso modelo de medicina y atención a la salud de su enorme población mediante la amplia y formal utilización de sus propios recursos médico-culturales. Este fenómeno dio paso a la concepción de que la medicina es una más de las manifestaciones de la cultura de un pueblo y que, por lo tanto, en el mundo existen tantas medicinas como culturas estén dispuestas a reconocer las organizaciones nacionales e internacionales vinculadas al cuidado de la salud. A este llamado sobre la aceptación pluricultural de la medicina de los años setenta del pasado siglo, se unieron de inmediato muchas naciones como India, Japón, Corea, Egipto, Nigeria, Ghana, Madagascar, entre otras, principalmente de Asia y África, entonces representadas en la OMS y que exigieron se reconociera y apoyara la diversidad de recursos y conocimientos que sus países aportaban a la salud de sus poblaciones y del mundo.*

*El segundo acontecimiento fue el reto que empezó a padecer la hasta entonces considerada cultura médica dominante: la medicina occidental europeo-estadounidense, cuya estrategia desarrollada después de la Segunda Guerra Mundial dio paso a la creación de gigantescos monopolios químico-farmacéuticos y de modelos de comercialización de la medicina que mantenían a las naciones bajo su influencia y control en condiciones de permanente subdesarrollo y condicionamiento tecnológico. Una vez más, el elevado costo de la medicina occidental mostraba severas deficiencias para alcanzar un adecuado nivel de salud mundial, a pesar de los esfuerzos que la OMS proponía a través de su programa denominado*

*Atención Primaria de la Salud (Alma-Ata, 1978) y cuyo lema Salud para todos en el año 2000 era la utopía que proponía para la cooperación internacional de todos sus miembros bajo un mismo modelo de atención médico-sanitaria.*

*Fue entonces cuando, mediante numerosas negociaciones políticas en el seno de la OMS, se creó el concepto de Medicina Tradicional para calificar el conocimiento y función de las “otras medicinas”, la de los países de un Tercer Mundo que buscaba separarse de la bipolaridad político-económica que desencadenó la Guerra Fría durante los siguientes 40 años del siglo xx.*

*Por su parte, los países del continente americano, a través de su propia Organización Panamericana de la Salud (OPS) con sede en Washington, aceptaron, con cierta indiferencia, tolerar la posible utilidad de las medicinas “tradicionales” de los latinoamericanos, calificándolas como medicinas “indígenas”, “alternativas” o “complementarias”, pero reconociendo que cada país latinoamericano decidiese su estrategia de posible utilización.*

*De este modo, surgieron en Latinoamérica los grupos de intelectuales, médicos y científicos locales que a partir de la década de 1980 enfrentaron el reto de promover el estudio, la valoración y la utilización de las plantas medicinales de sus respectivas culturas para incorporarlas a la medicina formal y de la industria farmacéutica regional en la medida de las posibilidades políticas y económicas que en cada país se fueron implementado con mayor o menor éxito.*

*La presente antología da a conocer el enorme avance de la investigación científica en cuanto a plantas medicinales. Durante este proceso, los científicos de Latinoamérica no solo han incrementado el conocimiento sobre la utilidad de tales recursos, también se han colocado a la vanguardia de la nueva farmacología de productos naturales que se ha ido difundiendo en el resto del mundo a partir del siglo xxi.*

*Bajo distintas circunstancias, recursos y tiempos, se han llevado a cabo los estudios científicos por parte de diversas instituciones universitarias y centros de investigación privados y públicos que han permitido contar con una extensa y valiosa producción de fitofármacos en concordancia con las necesidades sanitarias y la realidad social de cada país.*

*Durante los complejos y polémicos años de 2019 a 2022 en los que la pandemia por SARS-CoV-2 paralizó las actividades de la inmensa mayoría de los habitantes del planeta esparciendo el miedo entre la población y profundizando la discriminación de los pueblos económicamente menos desarrollados, la ciencia médica latinoamericana, no obstante, continuó sus actividades.*

*El material que hoy ponemos en sus manos es una muestra del desarrollo alcanzado en el diseño de fármacos y, sobre todo, en la gestación de una visión de la medicina y la salud colectivas en las que los productos naturales de ancestral vigencia en nuestro continente son primordiales.*

*Esta afirmación es compartida por mis colegas y grandes amigos Jorge Alonso y Armando Cáceres, que junto a quien esto escribe, formamos parte de la generación que inició el estudio de los recursos herbarios de nuestros países.*

XAVIER LOZOYA LEGORRETA

Phytomedicamenta S.A. de C.V.

Ciudad de México

Mayo de 2022

# Aspectos educativos de la fitomedicina en el contexto médico universitario académico latinoamericano

Jorge R. Alonso<sup>1\*</sup>

Cuando un médico se recibe, sin lugar a duda es uno de los momentos más felices y esperados del inicio de su vida profesional. Es, ni más ni menos, la coronación de una larga etapa dedicada al estudio y a la acumulación de conocimientos que deberán estar de inmediato disponibles para ayudar al prójimo. Por eso, el momento de la jura en el aula magna de la escuela de medicina tiene ribetes excepcionales para un médico, conformando un momento escenográfico difícil de olvidar a lo largo de toda su vida. Precisamente ese momento sublime (la entrega del preciado diploma), en mis tiempos, estaba precedido de un compromiso: el famoso *Juramento hipocrático*.<sup>2\*\*</sup> Éramos entonces unos cincuenta jóvenes alineados en las primeras filas del aula magna, con nuestros mejores trajes y sonrisas nerviosas, lo que traslucía el estado de trance que dicha ocasión ameritaba.

Recuerdo que comenzó la ceremonia con la tradicional solemnidad de un discurso de apertura del rector de la Facultad y, a continuación, el texto completo del famoso juramento. Una vez escuchado en silencio por todos los jóvenes médicos, a manera de agrupación coral dimos nuestro consentimiento con el clásico grito de: “¡Sí, lo juro!”

A continuación, vendría el llamado al podio por orden de apellido y el acto de retirar de manos del rector, finalmente, el preciado título habilitante en medio de los aplausos de los asistentes. Abrazos, besos, risas y lágrimas acompañaban el momento tan especial que se vivía en ese recinto.

<sup>1\*\*</sup> Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina, director de los Cursos de Formación en Fitomedicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2\*\*</sup> Hipócrates de Cos. Nacido en la Isla de Cos, actual Grecia, en el año 460 a.C. y muerto en Larisa, Grecia, en el año 370 a.C.

Pasaron las horas y lentamente llegó la noche. El cansancio hacía me-lla en mi cuerpo pasándome factura luego de días y horas de inquietante ansiedad. Finalmente llegaba el “reposo del guerrero”, y antes de entregarme a los brazos de Morfeo (el Dios griego del sueño) me puse a repasar con la almohada cada una de las escenas vividas en esa ceremonia de graduación. Sin embargo, lo que creía que iba a transitar por mi mente como cuadros fílmicos de una cinta cinematográfica no estaba ocurriendo. Ni siquiera en pequeños destellos. Solo había una recurrente imagen que afloraba una y otra vez sobre mi cabeza: el *Juramento hipocrático*.

En ese tratar de entender la situación sin hallar respuestas, me dije a mi mismo: “Caray, ¡cuántas verdades están implícitas en este juramento!” En el mismo recuerdo volví a escuchar en mi cabeza aquello de: *Juro por Apolo médico, por Esculapio, Higía y Panacea y pongo por testigos a todos los dioses y todas las diosas, según mis posibilidades y razón el siguiente Juramento.*<sup>3\*\*\*</sup>

Qué actual y moderno continúa siendo este juramento, a pesar de haberse escrito en el siglo v a.C., además de tener una connotación de “lenguaje inclusivo” que pulula en ciertos ámbitos profesionales. Pero a la vez, ¡qué lejos están muchos de esos preceptos de ser cumplidos por quienes profesan el arte de curar!

Por otra parte, en aquellos años de mi graduación pensé: “¡Cuánta visión futurista hay en el pensamiento de Hipócrates! ¡Qué ser tan maravilloso y adelantado para su época! ¡Cuánto daríamos nosotros los médicos para poder entrar en el ‘túnel del tiempo’ y compartir alguna charla con esa prominente figura de la medicina!”

Pasaron los días y persistía en mí el transitar de cada una de las frases de ese juramento. En esa época, que no había Internet (año 1981), decidí recurrir a una librería o biblioteca para saciar mi sed de conocimiento e intriga por la figura del notable “padre de la medicina”. En ese ejercicio tan lindo de requisa de libros usados en las librerías de la tradicional Avenida Corrientes en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, hallé finalmente el tesoro tan buscado: un libro sobre la vida de Hipócrates. Me fui como chico con juguete nuevo, caminando hacia el primer café y comencé su lectura. Podría haber un derrumbe o un terremoto al lado mío y no me hubiera dado cuenta. Todos mis sentidos estaban puestos en ese libro. Un libro por el que, de haber estado las autoridades de *Guinness* cronometrando su lectura, seguramente me hubiesen otorgado un premio por ser el más rápido lector del mundo.

<sup>3\*\*</sup> Florencio Escardó: *El alma del médico*, Ed. Assandri, Córdoba, Argentina, 1954, pp. 61-63.

Quedé reflexionando sobre la figura de Hipócrates durante varios días y un torrente de preguntas surcaron por mi cabeza: “¿Por qué a lo largo de la carrera de médico nadie nos enseñó quién fue Hipócrates? Es más, ¿por qué no hay en la carrera médica una materia que se llame Historia de la Medicina? Por lo que tengo entendido, cuando una persona cursa Abogacía tiene, en los primeros años, la materia Historia del Derecho; y si alguien cursa Bellas Artes tiene la materia Historia del Arte. Pero, ¿por qué nadie nos enseñó la vida y las ideas médicas de Hipócrates, Galeno, Dioscórides, Maimónides o Paracelso, y, más contemporáneamente, las de Pasteur, Salk, Sabin o Leloir, hasta culminar en la figura de René Favalloro, el famoso cardiocirujano y humanista argentino?”

¿Por qué los estudiosos de la medicina no accedemos a los conocimientos histórico-antropológicos del arte de curar? ¿Por qué tampoco se nos ofrece la posibilidad de aprender la medicina aborígen americana, que tantas enseñanzas le dio a los conquistadores españoles y con las cuales los europeos comenzaron a delinear sus primeras farmacopeas? Es evidente que aún persisten en nuestras autoridades de salud las huellas de un colonialismo servil a los intereses de quienes marcan las reglas de la ciencia médica contemporánea..”

Un día le comuniqué estas interrogantes a uno de los académicos más notables de las ciencias médicas de mi país, quien me respondió así: “Querido Jorge, no malgastes tu tiempo. Hablar de Hipócrates o hablar de la medicina aborígen es hablar de plantas medicinales y de métodos pseudocientíficos no convalidados por la medicina basada en la evidencia. Todo eso forma parte del capítulo anecdótico en el rico historial de la medicina, y se deja al libre albedrío de quienes quieran abreviar en esas aguas, pero jamás tendrá su correlato de inserción en el momento actual de la medicina.”

Debo aclarar que esto me fue dicho a inicios de los años 90 del siglo xx y no en una caza de brujas de la Edad Media europea.

Sus palabras sonaban a sentencia no apelable. Incluso me sentía totalmente desubicado en el ambiente médico queriendo invocar las enseñanzas del pasado. Sin embargo, al año siguiente, durante mi ingreso a la residencia médica hospitalaria, se abriría una luz de esperanza que marcaría una bisagra importante en mi carrera. Mis primeros días en el hospital fueron de alegrías y tristezas: las primeras cuando el paciente me tendía su mano por el solo hecho de acercarme al borde de su cama y charlar un ratito para saber qué pensaba, qué decía, cómo vivía. Hacía honor al interrogatorio holístico hipocrático. Muchos de ellos parecían seres olvidados y desterrados de sus afectos. Las segundas me socavaban cuando alguno de estos pacientes

aparecía con una sábana blanca cubriéndolo por completo porque había fallecido durante la noche.

La vida y la muerte parecían conformar las caras de una misma moneda. Al recorrer las salas del hospital se hablaba del paciente de la cama 12 y no del paciente Francisco Gutiérrez, que tenía un cuadro de hipertensión arterial y gastritis aguda, que estaba medicado con “bla, bla, bla” en dosis de “equis” miligramos por día y que su evolución era estable y punto. Luego de un breve intercambio de opiniones de los médicos frente a la mirada perpleja del paciente –que no sabía si alegrarse porque estaban hablando de su caso o preocuparse porque no entendía nada de lo que elucubraban los médicos a su alrededor– pasábamos de inmediato a la cama 13 y volvía a ocurrir exactamente lo mismo. En fin, la vida profesional transcurría dentro de esa rutina y era lo que conformaba parte de mi esperado aprendizaje. “O lo tomo o lo dejo”, pensaba yo en silencio, junto con aquello de: *Aquí no hay lugar para los débiles*, como rezaba el título de una famosa película de esa época.

En pocas semanas empecé a anotar en mi libreta las observaciones que me surgían en cada visita sobre los medicamentos que tomaban los pacientes internados en ese hospital. Los diabéticos que no dependían de la insulina recibían una misma medicación hipoglucemiante con más o menos las mismas dosis. Los hipertensos compartían el mismo esquema terapéutico con medicamentos antihipertensivos y los artrósicos los mismos remedios antiinflamatorios. Nadie se preguntaba si el origen de la patología de ese diabético era porque comía hidratos de carbono en exceso o porque vivía estresado, o tal vez porque toda su familia había sido diabética o porque hacía culto del sedentarismo más exacerbado. Nada de eso importaba. La medicación era para todos siempre la misma. Cuando yo preguntaba por qué ocurría esto, la respuesta que me daban mis jefes era simple: “Es lo que indica el protocolo, Jorge”.

Así fue como empecé a reflexionar y a construir mi rebelión ante la actividad hospitalaria. Rebelión en la más absoluta de las soledades, vale aclarar. Retomé mi libro de Hipócrates y me di cuenta de que, para este antiguo sabio griego, al paciente había que atenderlo como una entidad estructural única y no como una sumatoria de síntomas. Si un paciente solía tener cinco síntomas, la medicina que querían que practicáramos le daría cinco remedios. Es lo que llamamos hoy día la “medicalización de la sociedad”. Para Hipócrates, la aparición de una gastritis podía obedecer a alteraciones en la alimentación del paciente, en su modo de vida, en la relación con sus semejantes, etc. De ahí que un cambio en su estilo de vida y una corrección alimentaria serían sus únicos remedios, quizás ayudándolo un poco más con alguna planta

medicinal. Pero no más que eso. El viejo aforismo hipocrático reza: *Es en tus alimentos donde hallarás tu curación.*

La idea de que cada paciente es una entidad estructural única comenzaba a hacerme un *run-run* en mi cabeza. Llegaría entonces el momento de ponerla en práctica, cosa que me ocurrió, precisamente, durante un recorrido por la sala de pacientes internados en el hospital. Llegó el momento en que tenía que explicar, frente al jefe de residentes y los demás médicos de la sala, la evolución que observaba en los pacientes que tenía asignados. Recuerdo que al iniciar mi relato con el paciente de la cama 12, lo hice así: “El paciente Francisco Gutiérrez, de 38 años, desocupado, viudo, padre de 5 hijos...”

Pero de inmediato observé la mirada inquisidora de mi jefe y una risa socarrona desde un costado que buscaba la burla cómplice entre todos los que me rodeaban, al no aceptar que un jovencuelo recién recibido de médico iniciara un discurso con una introducción “dilatatoria” claramente fuera de los cánones habituales.

Continuaba con mi explicación cuando la voz de mi jefe me interrumpió, de forma autoritaria por demás, diciéndome:

–Disculpe, doctor, pero si no abrevia no llegamos a terminar el recorrido.  
–¿Abreviar qué, doctor? – interpuse de inmediato.

En tono firme y mandatario me respondió:

–¿En qué nos cambia la ecuación saber si el señor Guzmán, o como se llame, es separado, viudo, o si trabaja?

Ya sin tapujos de mi parte, le contesté:

–Con todo respeto, doctor, primero le digo que el paciente se apellida Gutiérrez, no Guzmán, y segundo, saber si está desocupado o viudo es una posible causa de la dolencia por la cual está internado. Su mujer murió hace dos meses en un accidente y el señor cayó en un pozo depresivo del cual no se ha podido recuperar, lo cual hizo que también perdiera su trabajo. Por eso está aquí, con un síndrome depresivo profundo e hipertensión arterial. ¿No le parecen a usted suficientes motivos para entender por qué el señor Gutiérrez está internado aquí?

A continuación, hubo un “silencio de la radio” que retumba aún en mis oídos. La mirada inquisidora de mi jefe se transformó en franco odio, mientras una sonrisa compensadora y, tal vez, cómplice, comenzaba a esbozarse en el señor Gutiérrez, lo que momentáneamente le hacía olvidar su condición. Sin embargo, mi jefe solo atinó a decir, entre perplejo y resignado:

–Bueno, bueno, bueno, dejemos esto así, pero termine ya, doctor Alonso, de describir el caso.

A partir de entonces, mi relación con la autoridad médica ya nunca fue la misma, aunque reconozco que la batalla recién comenzaba. Con el transcurrir de los días sentía cada vez más fascinación por los relatos de mis pacientes. En una ocasión, durante el interrogatorio a uno del Paraguay, le pregunté sobre enfermedades coexistentes aparte de su motivo de internación, y me respondió que solo recordaba haber padecido psoriasis.

–Discúlpeme –le interrumpí–, ¿usted tiene psoriasis?

Rápidamente me respondió:

–No, no, doctor. Alguna vez tuve psoriasis, pero ya me la curé.

Según lo que me habían enseñado en la facultad de medicina, la psoriasis no tiene cura. Empecé de inmediato a revisar las zonas de la piel que suelen ser afectadas por esta enfermedad, pero el paciente no tenía nada. No había vestigios de psoriasis. Sin demasiados preámbulos, atiné a hacerle la pregunta de rigor:

–Disculpe, pero... ¿con qué se curó la psoriasis?

Tímidamente, el paciente me comentó que había utilizado una combinación de cuatro plantas medicinales que obraron el milagro. Lejos de desdeñar su relato, tomé nota de todos los detalles y me puse a investigar sobre esas plantas. A las dos semanas, otros dos pacientes en sendos interrogatorios me relataron lo mismo. Se habían curado de psoriasis con una mezcla de plantas medicinales que eran idénticas a las del primer caso.

Ya no era mera coincidencia. Se trataba de algo que iba más allá de un supuesto efecto placebo. En épocas en las que no había Internet, la búsqueda de bibliografía sobre plantas medicinales era sumamente dificultosa. Recuerdo que la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires era la única que tenía algunos pocos *journals* y una que otra revista científica sobre plantas medicinales en su biblioteca. Pasé largas horas en sus claustros toda la información posible sobre el tema y a la que nunca había tenido acceso. Recuerdo que cerca del hospital había una herboristería y fue allí donde tuve mi primer contacto con las plantas, charlando con el dueño, un hombre de rasgos indígenas posiblemente de origen Toba, el pueblo amerindio del grupo Guaicurú, cuyos descendientes habitan la parte del Chaco paraguayo y argentino. Con mis primeras anotaciones fui conformando un pequeño vademécum dispuesto a intentar resolver con plantas los problemas de mis pacientes. Compraba algunos “yuyos” (hierbas aromáticas medicinales) y se los hacía preparar a algunos pacientes internados en

el hospital, estableciendo un pacto de mutuo acuerdo para que lo que hacíamos no trascendiera.

Recuerdo el caso de un paciente hipertenso que no respondía a los remedios químicos administrados en la sala. Era una preocupación constante, al punto de que ya estaban dispuestos a pasarlo a terapia intensiva por temor a que muriera. Fuera del horario de recorridos me quedé con él y charlamos más de una hora y media en la cual me contó sus problemas emocionales y existenciales. Era el momento para administrarle una de mis fórmulas “yuyeras”. Le indiqué tomar la infusión cada seis horas, a partir de ese momento, y que guardara la información *top secret* de los otros médicos residentes. A las cuarenta y ocho horas, en un nuevo recorrido de sala, uno de los médicos residentes le informó al jefe y al resto de los compañeros que, por fin, la presión arterial del paciente se había estabilizado y que el tratamiento indicado desde el inicio había empezado a dar sus frutos. Nos miramos el paciente y yo, y con un guiño de ojos quedó sellado el pacto entre nosotros.

Pasó el tiempo y la confianza con “mis pacientes” iba creciendo. Cuando llegaba el momento de celebrar el alta médica por haberse recuperado plenamente, muchos de ellos me pedían la dirección de un consultorio que, por supuesto, aún no tenía, porque deseaban continuar atendiéndose conmigo fuera del hospital. Habían descubierto un “compinche” o “camarada” médico que les entendía y respetaba con la toma de sus “yuyos” y que, además, los alentaba a vivir. Claro que esto no iba a pasar desapercibido entre mis otros colegas. Al poco tiempo, algún infidente llevó la acusación en lo que era *vox populi* en la sala de hospitalizados, diciendo que yo trabajaba con “métodos no convencionales” y por fuera del canal aceptado de medicamentos de base del hospital. En ese momento me sentí en la Edad Media, sentado frente al tribunal del *Malleus Maleficarum* (Martillo de las Brujas) del año 1486. Los buenos resultados de mis métodos y el consentimiento informado de mis pacientes me salvaron de la hoguera preparada por mi jefe.

Con el tiempo el hostigamiento fue disminuyendo, aunque de vez en cuando, en los recorridos de sala, el mismo jefe, socarronamente, me disparaba aquello de: “A ver, ¿qué opina el médico brujo de este cuadro clínico? Lejos de contestarle, le devolvía con una sonrisa su chiste y seguía adelante con mi trabajo. Sin embargo, reconozco que existía cierto celo profesional, ya no solo con mi jefe, sino con los demás colegas residentes, sobre todo cuando muchos de los pacientes pedían ser atendidos por mí. Esto no les agradaba a algunos y hasta llegaron a pensar que “engualichaba” (embruja) a las personas.

Así las cosas, el trato entre colegas se fue haciendo ríspido o cortado, aunque siempre de mutuo respeto. A mí no me importaba su opinión. Lo verdaderamente importante eran los pacientes. De modo que seguí con mis propias rutinas dentro del hospital, a pesar de alguna que otra amenaza o reto por parte de mis superiores.

Por fin llegó uno de los días más importantes en mi carrera. Estaba haciendo las acostumbradas entrevistas a mis pacientes cuando, de momento, apareció uno de los residentes, con quien no tenía mayor trato, solicitando mi presencia en la sala de reuniones porque querían hablar conmigo.

–¡Hummm... qué raro! –dije para mis adentros– En cinco minutos estoy por allí.

Terminé mi trabajo con el paciente que atendía y a prisa me dirigí al lugar convenido. Allí estaban seis de ellos, sentados alrededor de la mesa, cual reunión de verdaderos inquisidores. Al llegar cerré la puerta, me senté y me dispuse a escuchar. El silencio de esos primeros diez segundos de miradas entrecruzadas parecía eternizarse. Se levantó uno de ellos y recuerdo que, con voz trémula y a manera de súplica, me dijo:

–Jorge, te citamos aquí para que no nos vea el jefe. Pero lo que queremos pedirte es que... (largo silencio) nos enseñes algo de tus conocimientos de cómo curar con las plantas.

Todos permanecieron con la mirada hacia el piso y con algo de vergüenza (como si se hubiese dicho algo oprobioso) mientras esperaban mi respuesta. Ahora el perplejo era yo. Quienes criticaban y seguramente se burlaban de mis conocimientos querían nutrirse de ellos.

–Okey –les respondí–, pero el saber es para compartir, no para monopolizar, así que lo haremos a mi manera. Les dictaré un curso con todo gusto.

Ante mi respuesta, el ambiente se descomprimió y las sonrisas fluyeron sin culpas. Con ese grupo de médicos residentes organicé mi primer curso de Fitomedicina.

Ha transcurrido mucho tiempo y han tenido lugar muchas más experiencias de colaboración exitosa que nos permitieron fundar la *Asociación Argentina de Fitomedicina*, posteriormente transformada en la *Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina*. La estrategia que seguí durante este proceso fue la de no hablar de *fitoterapia* o *herbolaria medicinal*, sino de fitomedicina, organizándola como una disciplina que recurre al uso convencional popular de las plantas medicinales, siempre bajo la tutela del conocimiento médico científico actual, implicando mecanismos

de acción, estudios experimentales *in vitro*, en animales de laboratorio, mediante ensayos clínicos y toxicológicos, etc. Se trataba de subir a un escalón superior el conocimiento popular, dándole una connotación de reconocimiento científico por medio de su estudio y comprobación médica. Luego, la difusión de nuestro trabajo que ocurrió por el método de “boca a boca”, sentaría las bases para dictar, durante los siguientes dieciocho años ininterrumpidos, los cursos de fitomedicina a los diversos profesionales de la salud.

El 1998 fue otro año importante para mí, ya que el cúmulo de anotaciones, fotocopias de artículos especializados y la asistencia a congresos internacionales, determinaron que ya tenía el suficiente material como para hacer un libro de texto básico sobre el tema. Fue así como edité mi primera obra titulada *Tratado de fitomedicina*. (Editorial Isis, Buenos Aires, Argentina, 1998). Este libro procuró ser diferente a los otros que había conocido. Plasmé en él las bases científicas por las cuales se sustentaba el uso de las principales plantas medicinales de mi país y del mundo. Se trataba de crear un nuevo lenguaje afín a los tiempos modernos del saber médico en la utilización y utilidad de los fitomedicamentos para poder penetrar en las resistentes cabezas del ámbito académico.

Indudablemente los libros abren puertas. En 2001, el gobierno de Brasil tomó mi libro como referencia para los registros de medicamentos fitoterápicos. Fue este el primer país que me abrió sus puertas para el dictado de mis cursos de fitomedicina en el extranjero, con aval universitario de la Pontificia Universidad Católica de Curitiba. Este mismo hecho aconteció dos años después en mi propio país, a través del primer posgrado en fitomedicina que organicé, avalado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Un posgrado que actualmente ya lleva quince ediciones y, por suerte, sigue creciendo y ampliándose.

Paralelamente, hemos logrado crear una Cátedra de Fitofarmacia en la Universidad Maimónides para los estudiantes de Farmacia y Bioquímica, donde el futuro químico-farmacéutico recibe una fuerte influencia sobre la importancia de investigar las plantas y desarrollar medicamentos fitoterápicos para el mostrador de las farmacias nacionales.

También participamos de la nueva Cátedra de Medicinas Alternativas y Complementarias de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador, la principal universidad privada de la Argentina, donde dictamos el módulo de Fitomedicina junto a otras disciplinas que allí se imparten como son la Homeopatía, la Medicina Ayurvédica y la Medicina Tradicional China. Los participantes son alumnos del 5.º y 6.º año de la carrera de medicina, con la salvedad de que la materia, no siendo

obligatoria, cuenta con el 90 % de asistencia voluntaria, lo cual habla del gran interés que tienen las nuevas generaciones por ampliar sus conocimientos integrativos sobre la salud. Desde hace diez años, el Colegio Farmacéutico de Buenos Aires auspicia nuestras charlas para médicos y farmacéuticos en su propio auditorio, una vez al mes, entre los meses de abril y noviembre de cada año.

La grave crisis institucional que afectó a mi país en el año 2002 nos ha permitido introducir, dentro de las políticas oficiales de salud, los fitomedicamentos en el servicio de Atención Primaria de la Salud. El proyecto se plasmó con la ayuda económica del Centro de Orientación Educativa (COE) de la *Cooperación Italiana de la Región Lombardía*. Es la primera vez que el Estado Argentino aprueba los medicamentos de origen natural para ofrecérselos gratuitamente a la población, un sistema ideal desde el punto de vista económico y social, pues las plantas son cultivadas por esta y, luego de cosechadas y secadas, entregadas al laboratorio provincial (en este caso, de la provincia de Misiones) para la elaboración de los fitomedicamentos que reúnan las condiciones indispensables de seguridad, eficacia y calidad.

De esa manera, el Estado evita la salida de divisas hacia la gran industria y vuelca esos capitales hacia un desarrollo productivo regional que, a la vez, permite llevar esos fitomedicamentos a otras latitudes. La idea primigenia es la de crear regiones fitogeográficas que permitan elaborar entre cuatro y cinco medicamentos fitoterápicos por sector y así conformar un vademécum de veinte a veinticinco productos que puedan cumplir con necesidades básicas de la atención primaria de la salud. De paso, se generan desarrollos productivos regionales que permiten salir un poco de la devastadora, aunque rentable, *sojización* (cultivo masivo de soya o soja) en que ha estado inmerso el país.

Hace pocos años, la posibilidad de ver cristalizado el esfuerzo de muchos investigadores del área fitoquímica en la incorporación y registro de productos medicinales propios, constituía el gran desafío por resolver. Recordemos que, a escala mundial, menos del 1 % de las investigaciones farmacognósticas terminan concretándose en el desarrollo de un fitomedicamento. El éxito de la aplicación de los nuestros en la Atención Primaria de la Salud nos llevó a presentar los resultados en el auditorio de la Academia Nacional de Medicina en el año 2007, un ámbito que antes había sido vedado a los recursos naturales. Y como corolario de todo ello, en octubre de 2010 organizamos la Primera Jornada de Remedios Naturales en el aula magna de la propia Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Esa fue la primera vez que nuestra Facultad abrió sus puertas a esta temática. Paradójicamente,

en el lugar donde nos hacen jurar por Hipócrates al recibirnos, estaba virtualmente vedado para hacer eventos o congresos relacionados con las enseñanzas hipocráticas (¿de aquí derivará la palabra hipocresía?). En fin, lo importante es que pudimos vencer esas barreras.

Ha pasado el tiempo, pero ahora debo recordar el legado de la enseñanza universitaria de la fitomedicina a otros países de América Latina. Brasil siempre cobijó su incorporación al ámbito de la Atención Primaria de la Salud. Un decreto del entonces presidente Lula Da Silva posibilitó la incorporación oficial de las plantas medicinales, la medicina tradicional china, la acupuntura y la crenoterapia en las políticas nacionales de salud desde el año 2006. En 2017 se ampliaron muchas otras disciplinas médicas al sistema de salud pública. Sin embargo, falta institucionalizar más en lo académico la enseñanza de estas prácticas para los alumnos de las carreras de la salud.

En Chile pudimos incorporar la temática en Congresos de Farmacología (organizados por la propia Sociedad Chilena de Farmacología) con la colaboración de las doctoras María Eugenia Letellier y Ximena Polanco, y durante varios años dictamos el posgrado de Fitomedicina en la carrera de Medicina de la Universidad Finisterrae.

En Bolivia, y gracias a la gestión de la Dra. María de los Ángeles Salcedo Ríos, hemos podido enseñar la fitomedicina dentro de los Colegios Médicos de Santa Cruz de la Sierra, Cochabamba y Sucre. En esta última ciudad, recibimos el galardón de *Ciudadanos Ilustres* gracias a nuestra tarea educativa. En Perú hemos colaborado, desde hace más de una década, en el dictado de cursos en el ámbito del Colegio Médico y en el Sistema Público de Salud (ISALUD). Allí también ya fue creada la Sociedad Peruana de Fitoterapia.

En Uruguay estamos trabajando en el desarrollo de cursos formativos para profesionales, aunque por ahora solo en el ámbito de la medicina privada. En Paraguay cerramos filas con agricultores y médicos para relanzar un proyecto productivo con plantas medicinales (junto a Itaipú-Binacional) con la anuencia del vicepresidente de la República, con quien nos reunimos para organizar el proyecto en 2017. Hemos dictado cursos de Fitodermatología en Ecuador para los químico-farmacéuticos de la Universidad Salesiana de Quito, y lo mismo hemos hecho, junto con los magníficos profesionales que conforman la Sociedad Española de Fitoterapia, en el Colegio Farmacéutico de Panamá y en la Universidad Galileo de Guatemala. Con respecto a esta última, tuvimos la suerte de recibir una invitación para colaborar en un módulo del curso de posgrado en Fitoterapia de la Universidad de Barcelona y en la realización de diversas monografías de plantas sudamericanas para el libro *Vademécum*

*de fitoterápicos* de España. En Nicaragua, junto a integrantes del CYTED (Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), pudimos colaborar en el dictado de cursos en la ciudad de Estelí, tanto para agentes de la salud como para estudiantes universitarios de las diversas carreras vinculadas al desarrollo de la salud colectiva, y también junto a ellos pudimos participar en el dictado de cursos formativos en la ciudad de Antigua, bajo la dirección de otro de los grandes pioneros de la herbolaria medicinal latinoamericana: el guatemalteco Dr. Armando Cáceres, autor del *Vademécum Nacional de Fitoterápicos* promovido y avalado por el Ministerio de Salud de su país. En Colombia tenemos un convenio de enseñanza con la Escuela Médica Juan Corpas, una de las máximas instituciones de integración de las distintas disciplinas de la salud, así como de cursos formativos junto a otros profesionales de la salud de Latinoamérica que tienen lugar en la Universidad de Palmira.

En Venezuela y Cuba hemos podido dictar cursos de formación dentro de las instituciones del Estado dedicadas al control de medicamentos (Instituto Rangel y el CEME, respectivamente). Precisamente en Cuba, he tenido la distinción de ser nombrado miembro de la Sociedad Cubana de Farmacología, lo cual me enorgullece, dada la excelencia de sus miembros y de su notable trayectoria institucional.

En México, mediante la gestión del gran promotor de la fitomedicina en ese país, el Dr. Xavier Lozoya Legorreta, hemos podido colaborar en la enseñanza académica de la herbolaria medicinal en lugares tan importantes como la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En ese mismo país también hemos dictado cursos de formación en Fitomedicina en el Colegio Médico de Monterrey, en la Universidad Autónoma de Chapingo y en el Instituto Tzapin de Medicina Tradicional Mexicana.

Actualmente, en Argentina somos partícipes del Proyecto de Ley para las Medicinas Complementarias y/o Tradicionales, el que posiblemente se debata en la Cámara este mismo año con la idea de que se genere en el país un ente autárquico para el control y la difusión profesional de las diferentes culturas médicas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por otra parte, me encuentro abocado en la tarea de dirigir el proyecto de investigación y desarrollo del *Cannabis* medicinal en la provincia argentina de Misiones.

A pesar de que el camino de la utilización moderna de la fitomedicina ha sido bastante allanado desde los años 90 del siglo pasado, las dificultades siempre afloran. Muchas veces es el propio desconocimiento de algunos profesionales el que, con sus prejuicios conservadores, intenta corromper el legado de la naturaleza y el conocimiento de los pueblos. En otros casos, son indudablemente los intereses de la industria farmacéutica

mundial los que impiden que este tipo de medicinas progresen. Sin embargo, la causa más directa reside en los propios funcionarios o políticos de turno frente a las instituciones médicas y de salud, más proclives a negociar medicamentos con la gran industria trasnacional que a promover productos de desarrollo local con sustentabilidad científica propia.

He llegado a la conclusión de que en el mundo existen tres tipos de personas: 1) los que hacen muchas cosas, 2) los que no hacen absolutamente nada, y 3) los que bloquean o atacan a los que hacen muchas cosas. Precisamente este último grupo es el más peligroso y el que en muchos casos predomina en las sociedades de los países de Latinoamérica.

Pero lo fundamental es que quienes abogamos por este tipo de medicina (integrándola a la medicina occidental convencional y no confrontándola) debemos proseguir con nuestro esfuerzo y no dejarnos vencer por las reglas de juego que se nos quieren imponer desde el poder político y económico mundial. En la perseverancia, pero con la verdad de la prueba irrefutable de nuestros resultados, podemos llevar adelante la inmensa tarea de dar a conocer los beneficios de la medicina natural de nuestros antepasados. También es cierto que aún hoy uno escucha frases del tipo: “¿Ud. pretende hacer retroceder los avances de la medicina nacional!”, lanzada sobre mí en más de una sede ministerial a inicios de los años 90.

Es bueno detenerse un poco y converger en este punto de la discusión que sigue surgiendo. ¿Profesar la medicina natural es hacer retroceder a la medicina? Por supuesto que no. Para empezar, digamos que *la medicina es una sola y es la que cura*, sin importar la clase social del paciente ni el costo o sofisticación del medicamento que se vaya a emplear, y si la medicina científica ha avanzado tanto, ¿por qué el asma, la psoriasis, el vitiligo, el cáncer, la artrosis, la enfermedad de Parkinson, la diabetes, por solo citar algunas enfermedades de la actualidad, aún no tienen cura? Ciertamente los avances de la medicina se han dado en el área del diagnóstico precoz, sobre todo con la nueva aparatología médica y las recientes técnicas quirúrgicas que permiten abordajes mucho más rápidos y expeditos que los que existían años atrás. Algunos dirán que el hombre actual vive más que el hombre de hace cien años, y es cierto. Pero eso tiene más que ver con la llegada del agua potable, la erradicación, por medio de vacunas, de enfermedades contagiosas, con los cambios saludables en la alimentación y con los avances en el diagnóstico temprano de las enfermedades, y no tanto con los medicamentos.

Es más, de acuerdo con el reporte de un estudio realizado por investigadores del Hospital John Hopkins, publicado en *BBC News Health* en 2016, el excesivo uso de algunos medicamentos químico-farmacéuticos

recetados en EUA se erige, hoy día, como la tercera causa de muerte anual. No es poca cosa, ¿verdad? Y si de remedios útiles y seguros hay que hablar, podemos decir que de las diez drogas más importantes empleadas en oncología, cinco derivan del reino vegetal: *taxol*, *vincristina*, *vimblastina*, *etopósido*, *tenopósido*, y podría mencionar cinco drogas vegetales más. En el campo de las várices, la insuficiencia cardíaca, los trastornos prostáticos, la circulación cerebral, los lípidos elevados, los problemas de piel, etc., los principios activos de origen vegetal siguen siendo la base de los principales adelantos farmacológicos de nuestro tiempo.

Los antropólogos e historiadores saben muy bien que cuando llegaron los europeos a territorio americano en la época de las guerras de conquista, les extrañó sobremanera que nuestros habitantes originarios tuvieran una expectativa de vida muy superior a la de sus pueblos en Europa. Esto se debía, principalmente, a la alimentación sana de las culturas originarias y al correcto uso de sus plantas medicinales, prácticas consustanciadas con la prédica de Hipócrates, ni más ni menos.

Para finalizar, transcribo aquí el *Juramento hipocrático* completo, base de mi andar como médico y docente en las tierras americanas.

Juro por Apolo médico, por Esculapio, Higia y Panacea y pongo por testigos a todos los dioses y a todas las diosas, cumplir según mis posibilidades y razón el siguiente Juramento:

Estimaré como a mis padres a aquel que me enseñó este arte, haré vida común con él y si es necesario partiré con él mis bienes; consideraré a sus hijos como hermanos míos y les enseñaré este arte sin retribución ni promesa escrita, si necesitan aprenderlo. Comunicaré los principios, lecciones y todo lo demás de la enseñanza a mis hijos, a los del maestro que me ha instruido, a los discípulos regularmente inscriptos y jurados según los reglamentos, pero a nadie más.

Aplicaré los regímenes en bien de los enfermos según mi saber y entender y nunca para mal de nadie. No daré a nadie, por complacencia, un remedio mortal o un consejo que lo induzca a su pérdida. Tampoco daré a una mujer un pesario que pueda dañar la vida del feto. Conservaré puros mi vida y mi arte. No extraeré cálculo manifiesto, dejaré esta operación a quienes saben practicar la cirugía.

En cualquier casa en que penetre, lo haré para el bien de los enfermos, evitando todo daño voluntario y toda corrupción, absteniéndome del placer del amor con las mujeres y los hombres, los libres y los esclavos.

Todo lo que viere u oyere en el ejercicio de la profesión y en el comercio de la vida común y que no deba divulgarse lo conservaré como secreto.

Si cumplo íntegramente con este Juramento, que pueda gozar dichosamente de mi vida y mi arte y disfrutar de perenne gloria entre los hombres. Si lo quebranto, que me suceda lo contrario.

# Validación, producción y comercialización de productos fitoterápicos de la biodiversidad mesoamericana

Armando Cáceres<sup>1\*</sup>

Mesoamérica es un istmo con límites en los océanos Pacífico y Atlántico (Caribe), y los golfos de Tehuantepec y Nicoya. Culturalmente es una zona geográfica muy compleja debido a las diferentes civilizaciones que allí vivieron desde la época precolombina<sup>1,2</sup>. Guatemala, como país, es el corazón de la región y lo es también para varias culturas de origen ancestral; es el hogar de la destacada herencia maya, habiendo sido sus habitantes reconocidos como “los griegos de América”<sup>3</sup> por las notables tradiciones y rituales culturales que quedaron descritos en el antiguo libro sagrado *Popol Vuh*<sup>4</sup> y por la destacada biodiversidad aplicada y descrita por la actual etnobotánica maya<sup>5</sup>. La región local se caracteriza por su profundo sincretismo cultural, resultado del mestizaje católico generado tras la conquista española en el siglo XVI.<sup>6</sup>

En la actualidad es considerado como el decimonoveno país con mayor diversidad natural, particularmente rica por su variedad vegetal presente en sus múltiples zonas de vida. Se han descrito 10 317 especies vegetales, de las cuales 823 (8 %) son endémicas y, de ellas, al menos 854 se siguen utilizando popularmente como alimento, medicina, condimento y otros muchos usos<sup>7,8</sup>, a pesar del severo deterioro ambiental debido al desarrollo de su agricultura. El territorio guatemalteco es hoy una compleja frontera con frecuentes incendios, narco negocios y, en algunas regiones, con creciente superpoblación. Es un país tradicionalmente multilingüe, con 23 lenguas nativas y el uso del español como lengua unificadora, con la mayoría de sus habitantes conviviendo en la modernidad de nuestros días.

La llamada “medicina tradicional” de Mesoamérica se practica desde hace al menos 3 000 años, pero durante las primeras etapas de la

<sup>1\*</sup> Doctor Armando Cáceres, Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), Universidad Galileo y Laboratorios de Productos Naturales Farmaya, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

conquista española fue terriblemente reprimida, lo que la convirtió en una práctica oculta de sus habitantes. Sin embargo, el conocimiento y los recursos de esa práctica médica ancestral sobrevivió a través de la actividad de diferentes tipos de especialistas que la conservaron y transmitieron por siglos de manera resiliente hasta la actualidad. Los principales terapeutas tradicionales de la región son llamados *Ati't* o *Ilonel*, la comadrona; *Chapal baq'*, el reparador de huesos; *Ajq'ij* el adivino del tiempo o guía espiritual; *Aj itz*, la bruja o el mago; *Aj chay*, el sangrante o “acupunturista”; *Aj choloj*, el que guía la oración y *Aj xupunic*, el bendito. Sin embargo, los más relevantes actualmente son el *Aj kumanel*, el curandero o herbolario, y el *Kunal ak'alab* o curandero de niños.<sup>9</sup>

A continuación, se describe el proceso que hemos desarrollado para la detección, evaluación, transformación y utilización del conocimiento ancestral sobre plantas medicinales que existe en la región mesoamericana, así como, la estrategia de investigación y producción seguida en el diseño de los productos fitoterápicos modernos. En esta actividad hemos contado con la participación de múltiples especialistas de instituciones académicas privadas no-gubernamentales y con el apoyo de numerosos científicos nacionales y del extranjero que nos ayudaron en la demostración de la eficacia, seguridad y calidad en estos nuevos productos.

## **El Centro de Estudios Mesoamericanos sobre Tecnología Apropiaada (Cemat)**

Luego de ocurrido el catastrófico terremoto de Guatemala en 1976 y como consecuencia de la búsqueda de soluciones y proyectos a la difícil situación nacional que este produjo, se fundó el Cemat como una organización no gubernamental dedicada a la detección, desarrollo y transferencia de tecnología apropiada para la recuperación del trabajo y el desarrollo económico de las poblaciones rurales, particularmente mediante el diseño e implementación de nuevas tecnologías apropiadas, como fueron las estufas de leña,<sup>10</sup> las letrinas de compostaje seco<sup>11</sup> y muchas otras aplicadas. Dentro de las principales actividades de innovación que llevó a cabo este centro, se incluyeron los estudios etnobotánicos sobre plantas medicinales mediante la organización de grupos rurales entrenados para la detección, recolección, producción, transformación y utilización de las plantas disponibles localmente como parte del resurgimiento de un programa nacional de Atención Primaria de la Salud.<sup>12</sup><sup>13</sup> Además, para la detección y validación de las plantas tradicionalmente utilizadas por las poblaciones rurales, el principal objetivo fue la

formación de promotores de salud en el sector rural y la participación de las parteras tradicionales con el uso adecuado de sus plantas medicinales.<sup>14</sup> Estas actividades permitieron modificar la opinión y actitud de la población abriéndose el camino de la investigación científica y tecnológica para la transformación preliminar de algunas plantas en productos fitoterápicos modernos. El apoyo financiero para tan vasto programa provino de organizaciones públicas y privadas belgas, canadienses, francesas y alemanas que hicieron posible el éxito de esta etapa preliminar.

## **La Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC)**

La USAC es la única universidad pública que existe en Guatemala. Fundada en 1676 durante la época virreinal, se convirtió en la universidad más importante del país como institución laica con orientación social instituida tras la Revolución de 1944. Cuenta en la actualidad con más de 200 000 estudiantes registrados, alrededor de 10 000 profesores y 14 campus universitarios. Durante el proyecto multisectorial y multidisciplinario de abordar el estudio de la medicina tradicional de Mesoamérica, algunas de las facultades de la USAC participaron activamente en diversas tareas. En particular, la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia en las actividades farmacognósticas, fitoquímicas y farmacológicas; la de Agronomía (FAUSAC) en el aporte taxonómico de los herbarios institucionales y en las actividades de propagación, cultivo y poscosecha; la de Ingeniería en la extracción y producción de plataformas piloto para su ampliación, y las de Medicina y Veterinaria en ensayos clínicos en animales y seres humanos.<sup>15</sup> La Dirección General de Investigación (DIGI) de la USAC, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concyt), la Organización de los Estados Americanos (OEA) y la Agencia de Cooperación Internacional de Japón (JICA) fueron las instituciones más importantes que participaron, con su apoyo financiero, en la realización de las investigaciones en el entorno académico universitario.

## **El Laboratorio de Productos Naturales Farmaya**

Luego de adquiridas las experiencias preliminares tanto de campo como de laboratorio en el Cemat, en 1985 se constituye Farmaya como una pequeña empresa familiar dedicada a la formulación y producción de los productos naturales con un enfoque de protección ecológica y de compromiso social con la población. En cooperación con los sectores

académico y público, esta empresa ha desarrollado actividades etnobotánicas, agronómicas, de formulación farmacéutica y de producción industrial, así como de capacitación y difusión del conocimiento.<sup>16, 17</sup> Después de 30 años ha logrado consolidar sus actividades en edificios adaptados para la producción farmacéutica de los fitomedicamentos. En la actualidad está terminando la construcción de un nuevo edificio dedicado al estudio y producción de acuerdo con las regulaciones internacionales de fitofármacos basado en las buenas prácticas de manufactura recientemente aprobadas en Centroamérica.

## **Otras contribuciones**

El enfoque innovador en la investigación y producción de productos naturales dentro de un entorno multidisciplinario involucró a varias instituciones de otras partes del mundo, las que han hecho posible la investigación y el desarrollo alcanzado. Se han llevado a cabo investigaciones colaborativas con al menos 30 universidades de 15 países (Argentina, Austria, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, España, Estados Unidos de América, Honduras, Italia, Japón, México, Panamá, Perú y Portugal). Importantes contribuciones fueron aportadas por redes internacionales y de proyectos de investigación financiados por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), en particular por el Subprograma X-Química Fina Farmacéutica,<sup>18</sup> por la OEA<sup>19</sup> y por la organización Medicina Tradicional para las Islas (Tramil).<sup>20</sup>

## **Las actividades básicas de investigación realizadas**

### ***Estudios etnobotánicos***

La etnobotánica es la ciencia que se ha difundido con mayor éxito para el estudio del uso que hace la población de un país sobre sus plantas silvestres, naturalizadas o cultivadas de sus diversas regiones ecológicas y según los conocimientos de los grupos étnicos indígenas de regiones geográficas con marcos culturales específicos. Es la piedra angular en el proceso de validación del conocimiento herbolario popular que sustenta los procesos de investigación científica farmacológica. Las metodologías utilizadas son múltiples, incluida la aplicación de encuestas a los habitantes, sean estas generales, regionales, etnomédicas o botánicas, especialmente cuando se aplican mediante la realización de excursiones

de campo conjuntas con los expertos locales y los curanderos tradicionales.<sup>21</sup>

El estudio de la variada etnobotánica en nuestra región se remonta a los primeros cronistas y naturalistas de España que recorrieron nuestro territorio mediante las visitas, expediciones y encuestas de los naturalistas del pasado como Hernández,<sup>22</sup> Ximénez,<sup>23</sup> Fuentes y Guzmán,<sup>24</sup> Mociño, Sessé y Longinos, entre otros, y cuyas obras permitieron conocer diversos aspectos de la flora de Guatemala en muy diversas épocas.<sup>25</sup>

Los estudios etnobotánicos de nuestro trabajo actual en Guatemala se iniciaron mediante la realización de una encuesta, llevada a cabo entre 1976 y 1977, sobre la venta de plantas medicinales en los mercados locales,<sup>26</sup> seguida de una capacitación específica para el trabajo de campo de nuestros investigadores que estuvo a cargo de Miguel Ángel Martínez Alfaro (1942-2007) y Abigail Aguilar Contreras, botánicos investigadores del entonces recién formado Instituto Mexicano para el Estudio de Plantas Medicinales (IMEPLAM), fundado por Xavier Lozoya. Con esta capacitación se realizaron varias encuestas regionales e interinstitucionales entre 1978 y 2004, con la participación conjunta del Cemat, la USAC (facultades de Ciencias Químicas y Farmacia), la FAUSAC, Farmaya y el Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas (ICTA).<sup>15, 27-31</sup> Estos estudios incluyeron la etnobotánica del cinturón de la región seca,<sup>28</sup> las tierras altas occidentales,<sup>29</sup> los garífunas de Livingston<sup>30</sup> y otras regiones del país.<sup>31</sup>

En nuestro territorio, otras instituciones académicas también han llevado a cabo estudios etnobotánicos en los últimos veinte años, como son: los Curanderos Mayas del Petén,<sup>32</sup> el grupo *Jardins du Monde* en la región kekchí,<sup>33</sup> la Universidad de Londres en el área chortí,<sup>34</sup> la Universidad del Valle en el Petén y alrededores,<sup>35</sup> la Universidad de Illinois, Chicago, en la zona q'eqchi fluvial de Izabal,<sup>36</sup> la Universidad Brigham Young en las comunidades de Chiquimula,<sup>37</sup> la USAC en las comunidades kackchiquel de Chimaltenango,<sup>38</sup> ETH de Zurich en colaboración con los consejos de ancianos q'eqchi y kakchiquel<sup>39</sup> y un proyecto conjunto de USAC con la Universidad Nacional Autónoma de México en tres comunidades q'eqchi,<sup>40</sup> así como la realización de más de cincuenta tesis de graduación de estudiantes de diversas escuelas profesionales. Todo esto ha permitido conocer a profundidad el universo de plantas utilizadas por las poblaciones de Mesoamérica para tratar sus enfermedades y atender sus problemas de salud.

La integración de esta información indica que la población de Guatemala utiliza más de 650 especies de plantas para tratar muy diversas enfermedades.<sup>31, 41</sup> Un análisis detallado de los grupos étnicos estudiados permitió tener una información básica de la flora etnomédica de los grupos quiché, tzutuhil, mam, kakchiquel, achi, q'eqchi, uspanteka,

garífuna, kanjobal y pocomchi. Estas investigaciones sirvieron para establecer un conjunto de plantas medicinales para validar científicamente y nos llevaron a establecer la metodología que debía desarrollarse en el estudio de las plantas medicinales más importantes que aún se utilizan por las poblaciones nativas.

## ***Estudios en agrotecnología***

Mesoamérica es un *Centro Vavilov* de origen, lo que significa que la interacción cultura-diversidad ha permitido cultivar y domesticar plantas útiles locales en beneficio del ser humano.<sup>42-45</sup> Además de los muchos esfuerzos para la consecución de este fin en Guatemala, pocas especies se cultivan ampliamente bajo protocolos estandarizados y en volúmenes que permiten su comercialización y disponibilidad a escala nacional.

Algunos experimentos de propagación se realizaron basados en los hallazgos de los estudios etnobotánicos y los resultados positivos de los estudios de validación con plantas específicas. Los principales resultados en la domesticación y cultivo de plantas medicinales obtenidos por nuestro grupo, en asociación con Fausac e ICTA, incluyen: el apacín (*Petiveria alliacea*), la calaguala (*Phlebodium pseudoaureum*) y *Phlebodium decumanum*,<sup>19</sup> el ixbut (*Euphorbia lancifolia*), el orégano mexicano (*Lippia graveolens*), el pericón (*Tagetes lucida*), la salvia sija (*Lippia alba*), la tres puntas (*Neurolaena lobata*), la valeriana (*Valeriana prionophylla*) y la zarzaparrilla (*Senna domingensis*).<sup>46</sup>

La tecnología desarrollada incluyó propagación sexual y asexual, enraizamiento y brote de material vegetativo o de semillas, manejo de poblaciones silvestres, protocolos agronómicos para el cultivo, manejo de plagas y enfermedades, tiempo y procedimientos de cultivo, y procesos de poscosecha y secado para asegurar la calidad y eficacia del material vegetal. Los resultados de los experimentos agronómicos se publicaron localmente,<sup>31</sup> pero la iniciativa obtuvo mucho interés, culminando con la publicación de manuales sobre agrotecnología de plantas medicinales: el primero, con especies de América Latina difundidos con el apoyo de CYTED y el Convenio Andrés Bello,<sup>48</sup> y el segundo publicado por la OEA con diez especies usadas en Centroamérica.<sup>49</sup>

## ***Actividades de validación***

A partir de la información etnobotánica obtenida y el conocimiento de las enfermedades más comunes según una perspectiva epidemiológica, se establecieron los modelos de investigación farmacología *in vitro* e *in vivo*

en nuestros laboratorios en Guatemala, o en cooperación con universidades y centros de investigación internacionales. En todos los casos, los ensayos clínicos se realizaron de acuerdo con la actividad farmacológica detectada en los estudios preclínicos básicos.

### *Actividad antibacteriana y antilevaduras*

Dado que las enfermedades infecciosas son las patologías más comunes en Guatemala, la primera línea de investigación se dedicó a las infecciones bacterianas: mediante los modelos farmacológicos experimentales que demuestran la existencia de actividad antibacteriana que fundamente su actividad en modelos *in vitro* o *in vivo*, y en algunos casos mediante la observación clínica directa.

Los estudios de validación para demostrar la actividad biológica popularmente reivindicada, incluyeron el cribado de 89 plantas utilizadas para el tratamiento de infecciones de la piel y de las mucosas, de las cuales 28 (31 %) demostraron actividad en cultivos de bacterias aisladas de infecciones dérmicas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*).<sup>50</sup> De 84 plantas utilizadas para tratar la diarrea aguda, 34 (40 %) fueron activas contra bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*, *Staphylococcus enteritidis*, *S. typhi*, *S. dysenteriae* y *S. flexneri*);<sup>51</sup> de 68 plantas utilizadas para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores, 18 (26 %) demostraron actividad contra bacterias grampositivas aisladas de muestras clínicas (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*).<sup>52</sup> Estas actividades se confirmaron en modelos *in vitro*<sup>53, 54</sup> que mostraron la poderosa bioactividad de *Tagetes lucida*, resultando también eficaz contra el *Vibrio cholerae*.<sup>55</sup> De 46 plantas utilizadas para tratar enfermedades de transmisión sexual, 10 (21 %) demostraron actividad contra cepas de *Neisseria gonorrhoeae*.<sup>56</sup> De las 24 especies utilizadas tradicionalmente para problemas gastrointestinales crónicos, 2 (12,5 %) fueron activas contra *Helicobacter pylori*;<sup>57</sup> de siete especies del género *Piper*, 3 demostraron actividad antiureasa, asociada a la reproducción de *Helicobacter pylori*.<sup>58</sup>

De las 89 plantas estudiadas para el tratamiento de infecciones cutáneas, 71 se analizaron para conocer su actividad anti-Cándida, ya que popularmente se utilizan para el tratamiento de la vaginitis.<sup>50</sup> De ellas, 8 (11,3 %) resultaron activas contra *Cándida albicans*. Una mezcla que contiene un 50 % de maceración etanólica de *Solanum nigrescens* se aplicó exitosamente por vía vaginal a cobayas hembras durante 15 días de experimentación; al no observarse efectos tóxicos ni cambios inflamatorios, se utilizó para elaborar supositorios intravaginales que fueron

aplicados en dos grupos de 50 mujeres con vaginitis por *Candida albicans* confirmada por cultivo, mostrando una eficacia terapéutica semejante a la observada con mujeres tratadas con nistatina.<sup>59</sup> El estudio químico biodirigido del extracto demostró que el compuesto activo es el glucósido espirostanol (cantalasonina-3).<sup>60</sup> En un segundo grupo de 38 plantas se examinó también la actividad anti-Cándida, demostrando que seis de las especies utilizadas (15,8 %) resultaron activas.<sup>61</sup>

### *Actividad antifúngica*

El segundo grupo de antimicrobianos se estudió para determinar la actividad antifúngica mediante un cribado inicial de 44 especies utilizadas popularmente contra la tiña. De estas, 11 (22 %) especies demostraron actividad contra uno o varios de los cinco dermatofitos utilizados en los modelos *in vitro* en tubo y en placa.<sup>62, 63</sup> Se estudiaron más a fondo la corteza y las hojas de siete especies confirmándose la presencia de una actividad interesante.<sup>64</sup> Dentro de un estudio colaborativo regional realizado en siete países latinoamericanos, 327 especies americanas (144 detectadas por etnobotánica y 183 detectadas por bioprospección aleatoria) fueron evaluadas mediante un ensayo de dilución con 11 especies de levaduras y hongos. Se demostró que la selección etnobotánica era mucho más sensible (40 % de positividad) que por bioprospección (21 %).<sup>65</sup> Una selección de 151 extractos de esta muestra utilizada para infecciones subcutáneas demostró la actividad antifúngica de 28 extractos contra *Sporothrix schenckii* y *Fonsecaea pedrosoi*.<sup>66</sup>

### *Actividad antiparasitaria*

El tercer grupo de estudios de rastreo fue la actividad antiprotozoaria. De 89 especies con información etnobotánica se seleccionaron 13 que tienen uso popular contra infecciones provocadas por protozoarios y, de las cuales, 3 (23,1 %) mostraron actividad contra el *Trypanosoma cruzi*.<sup>67</sup> Cinco de estas especies se estudiaron más detalladamente demostrando una bioactividad importante en varias fracciones fitoquímicas.<sup>68</sup> De particular interés fue la potente actividad encontrada con *Neurolaena lobata* contra la mayoría de los protozoarios investigados (*Entamoeba*, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Trichomonas* y *Trypanosoma*),<sup>69</sup> lo que incluyó la poderosa actividad microfilaricida detectada para el extracto de *Bru-gia pahangi*;<sup>70</sup> los metabolitos activos de este género correspondieron a lactonas sesquiterpénicas y neuroleninas.<sup>71, 72</sup> En un estudio regional de 311 plantas de siete países de América Latina, 17 (5,4 %) especies

mostraron actividad antiprotozoaria en dosis muy bajas ( $\leq 10 \mu\text{g/ml}$ ); la planta mesoamericana más activa fue *Bourreria huanita*<sup>73</sup> Otros estudios en esta misma dirección demostraron la actividad antiparasitaria de *Piper jacquemontianum* y de *Penicillium variable*.<sup>74</sup>

En los estudios de la actividad antimicrobiana también se incluyeron especies botánicas con propiedades antivirales; de 60 especies seleccionadas, 2 (3 %) resultaron activas contra el clon NI4.3 del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), siendo particularmente eficaces *Justicia reptans* y *Neurolaena lobata*.<sup>75</sup> El látex de *Jatropha curcas* presentó actividad clínica contra las verrugas.<sup>76</sup>

## Otras actividades farmacológicas

### Actividad diurética

De 250 plantas utilizadas para el tratamiento de dolencias urinarias, 67 fueron seleccionadas para la detección de actividad diurética en ratas albinas, demostrándose que 14 mostraron poseer una alta actividad diurética ( $> 189 \%$ ), muy similar a lo observado con la hidroclorotiazida, mientras que tres especies provocaron la excreción de ácido úrico de manera similar a como lo hace el probenecid.<sup>77</sup>

### Actividad antiagregante

De 17 extractos acuosos de plantas utilizados tradicionalmente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, 8 (47,1 %) inhibieron la agregación de las plaquetas humanas inducida por trombina, particularmente *Tridax procumbens*, *Tagetes lucida*, *Annona reticulata* y *Neurolaena lobata*.<sup>78</sup>

### Actividad antioxidante

En estudios preliminares, se había detectado la actividad antioxidante de *Tagetes lucida*<sup>79</sup> y de cinco especies utilizadas medicinalmente en Izabal.<sup>80</sup> De 24 especies seleccionadas, *Litsea guatemalensis*, *Phlebodium pseudoaureum*, *Pimienta dioica* y *Senna domingensis* mostraron intensa actividad en los tres métodos empleados (TPC, DPPH, FRAP);<sup>81</sup> de 11 especies nativas del género *Piper*, *Piper psilorhachis*, *P. schippianum* y *P. variable*, mostraron fuerte actividad antioxidante mediante los métodos TPC, DPPH y ABTS.<sup>82</sup> En estudios posteriores se ha comprobado la intensa actividad antioxidante del género *Passiflora*<sup>83</sup> y de diversos órganos de *Rizophora mangle*<sup>84</sup>

## Actividad estrogénica y prostagénica

Una encuesta etnobotánica realizada entre parteras tradicionales del grupo q'eqchies proporcionó la definición de los síntomas, las actitudes y las opciones de tratamiento que realizan estas terapeutas tradicionales.<sup>85</sup> Mediante la observación participante y la entrevista, se detectaron 48 plantas medicinales usadas para el tratamiento de las más frecuentes afecciones de salud de la mujer, mientras que los ensayos de unión del receptor de estrógeno (ER) y del receptor de serotonina (5-HT7) proporcionaron la correlación científica que respaldan estos usos.<sup>86</sup> Por fraccionamiento biodirigido se demostró que los butenólidos aislados de extractos de *Piper hispidum* actúan como agonistas del RE y 5-HT7.<sup>87</sup> Otras plantas detectadas demostraron actividad asociada con la salud reproductiva de la mujer mediante la información experimental realizada.<sup>88</sup>

## Actividad citotóxica

Un cribado de 310 especies latinoamericanas con información etnomédica recopilada en siete países, demostró que 23 (7,4 %) tenían actividad citotóxica (GI<sub>50</sub> en µg/ml) en las tres líneas celulares de cáncer [mama (MCF-7), pulmón (H-460) y sistema nervioso (SF-268)] mediante su comparación con sulforrodamina B.<sup>89</sup> Extractos de especies colectadas en Guatemala mostraron actividad antineoplásica (*Hypericum uliginosum*, *Piper jacquemontianum*, *Piper variable*, *Thevetia ahouai*<sup>89</sup> y *Piper patulum*<sup>90</sup>). De 73 especies de uso medicinal en el oriente de Guatemala, cuatro demostraron alguna actividad contra cuatro líneas celulares de cáncer.<sup>37</sup>

## Las investigaciones químicas

### Caracterización de aceites esenciales

Varias plantas de Guatemala se han caracterizado por su rica composición en aceites esenciales. Mediante la colaboración internacional con una universidad europea, se caracterizaron los aceites esenciales de *Tagetes lucida*,<sup>91</sup> *Lippia alba*, *Lippia graveolens*<sup>92, 93</sup> y *Lippia chiapasensis*<sup>94</sup> conteniendo al menos 147 compuestos que van desde trans-dihidrocarvona (14,2 %-33,3 %) y 1,8 cineol (7,3 %-31,2 %), hasta varios compuestos traza.<sup>94, 95</sup> En un estudio del género *Litsea* se demostró una gran variabilidad en su composición dependiendo de la procedencia agrícola.<sup>96, 97</sup>

En estudios posteriores, se estudiaron 10 especies del género *Piper*,<sup>98</sup> en un estudio ampliado del género se demostró una alta diversidad química en los aceites esenciales de 15 especies de este género.<sup>99</sup> Publicaciones recientes sobre los aceites esenciales de *Piper oradendron*<sup>100</sup> y de *Piper jacquemontianum*<sup>101</sup> demuestran que la variabilidad es alta incluso entre especies cultivadas en las mismas condiciones ambientales.

### *Otros estudios fitoquímicos*

En colaboración con otras instituciones, se han aislado o identificado varias moléculas de plantas bioactivas mesoamericanas, en particular: cantalasonina-3 antifúngica de las hojas de *Solanum nigrescens*,<sup>60</sup> glicolípidos de la corteza de *Byrsonima crassifolia*<sup>102</sup> iridoides de hojas de *Lippia graveolens*,<sup>103</sup> furanocumarinas de hojas de *Dorstenia contrajerva*,<sup>104</sup> 12a-hidroxirotenoides<sup>105</sup> y saponinas triterpénicas<sup>106</sup> de *Gliricidia sepium* y compuestos fenólicos antioxidantes de *Tagetes lucida*;<sup>79</sup> lignanos vasorrelajantes de *Valeriana prionophylla*,<sup>107</sup> butenólidos agonistas de ER en *Piper hispidum*,<sup>87</sup> y pinocembrina antiinflamatoria y antihiperalgésica, escopoletina y 5, 7, 3', 4'-tetrahidroxiisoflavona obtenidas de *Litsea guatemaltensis*.<sup>108</sup>

### ***El desarrollo de nuevos productos***

La información acumulada sobre varias plantas locales y la evidencia demostrada en especies vegetales de amplio uso medicinal, así como las mezclas tradicionales de plantas nativas e introducidas, nos han permitido el desarrollo de diversos productos fitoterapéuticos actualmente disponibles en el mercado guatemalteco. La mayoría de la información ha sido socializada por el autor no solo en revistas internacionales, sino también en dos publicaciones: inicialmente en el libro *Plantas de uso medicinal en Guatemala*<sup>109</sup> y posteriormente en el *Vademécum Nacional de Plantas Medicinales*,<sup>110</sup> que recibió el aval de la USAC y del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) de Guatemala.

### *Elixir Antibactol*<sup>®</sup>

### **Evidencia primaria**

En el cribado de 68 plantas utilizadas tradicionalmente para tratar enfermedades respiratorias, las flores de *Gnaphalium stramineum*

demonstraron actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas<sup>52</sup> y actividad antiinflamatoria;<sup>111</sup> las hojas de *Psidium guajava* y *Tagetes lucida* demostraron actividad contra bacterias gramnegativas;<sup>51</sup> y las hojas de *Plantago major* mostraron actividad antibacteriana y antiinflamatoria.<sup>112</sup> Los extractos de la última especie fueron evaluados positivamente en estudios de toxicidad subcrónica y dérmica.<sup>113</sup>

## Confirmación adicional

La información complementaria indicó que las hojas de *Psidium guajava* tienen una potente actividad antimicrobiana mediada por su contenido en flavonoides y compuestos fenólicos;<sup>114, 115</sup> el aceite esencial de *Tagetes lucida* demostró actividad antibacteriana, antifúngica y antiinflamatoria;<sup>116-118</sup> *Plantago major* contiene potentes esteroides antibacterianos,<sup>119</sup> flavonoides antiinflamatorios y compuestos fenólicos antivirales,<sup>120</sup> y compuestos inmunomoduladores y de cicatrización de heridas como la aucubina.<sup>121</sup>

## Formulación

A partir de la materia vegetal triturada en seco se prepara una tintura al 10 % por percolación, obteniéndose un líquido de color ámbar oscuro, con peso específico 0,96-0,99 g/ml, y con un contenido de sólidos de 16,3-18,0 mg/ml, el cual fue registrado como producto fitoterapéutico ante el MSPAS de Guatemala con el número PFF-30,083 y se encuentra en el mercado local de fitomedicamentos desde el año 2000.

## Indicaciones

La tintura está indicada para el tratamiento de infecciones internas y externas; por vía oral para el tratamiento de infecciones digestivas y respiratorias (2-6 ml/día) y por vía tópica para el tratamiento de diversas infecciones de la piel y mucosas.

*Elixir de Jacameb*<sup>®</sup>

## Evidencia primaria

En el cribado de 84 plantas utilizadas tradicionalmente contra trastornos digestivos sugestivos de infección por enterobacterias, las hojas y flores de *Tagetes lucida* resultaron activas contra *Shigella* y *Salmonella*.<sup>51</sup> Las hojas de *Psidium guajava*<sup>53</sup> poseen efecto espasmolítico evaluado *in*

*vitro*<sup>122</sup> debido a su contenido en glucósidos de quercetina<sup>123</sup> y comprobado en ensayos clínicos;<sup>124</sup> *Jacaranda mimosifolia*<sup>125</sup> y *Simarouba glauca*<sup>126</sup> poseen actividad contra la *Entamoeba histolytica*.

## Confirmación adicional

El aceite esencial de *Tagetes lucida* demostró actividad antibacteriana<sup>116</sup> y antifúngica<sup>117</sup> junto con propiedades ansiolíticas,<sup>127</sup> y sus metabolitos bioactivos (6,7-dimetoxicumarina y quercetagetina 7-D-glucósido) demostraron efecto antinociceptivo.<sup>128</sup> Las hojas de *Psidium guajava* tienen una potente actividad antibacteriana contra cepas clínicas mediadas por flavonoides y compuestos fenólicos,<sup>114, 115</sup> además de regular la microflora intestinal en el tratamiento de la diarrea.<sup>129</sup> La composición fitoquímica de las flores de *Jacaranda mimosifolia* mostró una alta diversidad química que incluía flavonoides, terpenoides y compuestos fenólicos.<sup>130</sup> Se ha confirmado el potencial antimicrobiano, antioxidante,<sup>131</sup> antiinflamatorio<sup>132</sup> y anticanceroso de la corteza y hojas de *Simarouba glauca*.<sup>133</sup>

## Formulación

A partir de material vegetal triturado en seco se prepara una tintura al 10 % por percolación y luego se transforma en un elixir con glicerina, obteniendo un líquido de color ámbar oscuro, peso específico 0,96-0,99 g/ml, con un contenido de sólidos de 16,0-17,8 mg/ml, el cual fue registrado como producto fitoterapéutico ante el MSPAS con el número PFF-30,081 y se encuentra en el mercado local desde el año 2000.

## Indicaciones

La tintura (2-5 ml/día por vía oral) está indicada para el tratamiento de diarreas agudas y crónicas, disentería, inflamación intestinal y otros trastornos gastrointestinales.

*Elixir y jarabe de Bronquiol*<sup>®</sup>

## Evidencia primaria

En el cribado de 68 plantas utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de infecciones respiratorias, las hojas de *L. alba* demostraron actividad contra bacterias grampositivas,<sup>52</sup> así como efectos antiinflamatorios y analgésicos;<sup>134</sup> las hojas de *Lippia graveolens* contienen timol como

activo contra bacterias grampositivas;<sup>93</sup> el cáliz de *Hibiscus sabdariffa* se utiliza popularmente como sudorífico y antipirético<sup>110</sup> y la flor de *Salvia mexicana* induce relajación de la tráquea en cobayas, ratas, ratones y perros.<sup>135</sup>

## Confirmación adicional

En Guatemala se describen al menos dos quimio tipos de *Lippia alba*, en particular una cepa rica en citral,<sup>136</sup> contentiva también de polifenoles que poseen actividades antimicrobianas y antioxidantes<sup>137</sup> que demostraron *in vivo* ser antinociceptivos y antiinflamatorios;<sup>138</sup> la cepa rica en timol de *Lippia graveolens* se confirmó en Guatemala<sup>93</sup> y en México, mostrando también actividad antiespasmódica<sup>139</sup> y ansiolítica.<sup>140</sup> Está confirmado que el timol es un potente agente antimicrobiano contra cepas bacterianas resistentes a los antibióticos,<sup>141</sup> así como el citral y la carvona que poseen actividad antibacteriana y anti-biofilm contra el *Staphylococcus aureus*.<sup>142</sup> La actividad antipirética del cáliz de *Hibiscus sabdariffa* se confirmó en animales de experimentación.<sup>143</sup>

## Formulación

A partir de la materia vegetal triturada en seco se prepara una tintura al 10 % por percolación y luego se transforma en un elixir con glicerina, obteniendo un líquido de color ámbar claro, peso específico de 1,25-1,30 g/ml, con un contenido de sólidos de 16,3-18,0 mg/ml, el cual fue registrado como producto fitoterapéutico ante el MSPAS de Guatemala con el número PFF-30,226 y está en el mercado local desde el año 2000. También se encuentra disponible en jarabe.

## Indicaciones

El elixir (2-5 ml/día por vía oral) y el jarabe (10-20 ml) están indicados para el tratamiento de dolencias respiratorias agudas y crónicas, incluyendo bronquitis, resfriado común y tos, previniendo complicaciones bacterianas y recaídas infecciosas.

*Elixir Tincalmol*<sup>®</sup>

## Evidencia preliminar

Algunas plantas tradicionales europeas utilizadas para tratar el insomnio y otros trastornos del sistema nervioso fueron detectadas

en estudios etnobotánicos, principalmente las hojas y flores de *Tilia platyphyllos* (importadas de Europa) y hojas de *Citrus aurantium* y frutos de *Pimpinella anisum*, cultivados en tierras bajas y tierras altas, respectivamente.<sup>31</sup> Para un uso similar al de algunas especies europeas, la *Passiflora edulis* se introdujo de América del Sur y la *Valeriana prionophylla* se detectó en el altiplano guatemalteco cultivadas con fines medicinales.<sup>13, 26</sup>

## Confirmación adicional

Los compuestos fenólicos de las hojas de *Tilia platyphyllos* demostraron actividad ansiolítica, antioxidante y antiinflamatoria;<sup>144</sup> el aceite esencial de frutos de *Pimpinella anisum* ha demostrado efectos preclínicos y clínicos como analgésico,<sup>145</sup> antidepresivo<sup>146</sup> y sedante;<sup>147</sup> el aceite esencial de hojas de *Citrus aurantium* ha demostrado un efecto ansiolítico en condiciones preclínicas y clínicas,<sup>148</sup> considerándose un ingrediente alimentario y un agente terapéutico.<sup>149</sup> El componente principal de esta preparación es *Valeriana prionophylla*, originaria de Centroamérica; en estudios realizados en Costa Rica<sup>150</sup> y Guatemala<sup>151</sup> se demostró la presencia de valepotriatos en las raíces, como compuesto ansiolítico muy conocido en *Valeriana officinalis*<sup>152</sup> así como prinsepiol y 8-hidroxipinresinol que poseen actividad antioxidante y vasorrelajante.<sup>107</sup> Se demostró efecto ansiolítico en el laberinto en cruz elevado similar al observado con diazepam, así como una disminución del tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado muy similar al de la imipramina y con un tiempo de latencia del sueño y aumento de la duración total semejantes;<sup>153</sup> se confirmó la actividad vasorelajante en la arteria mesentérica en la rata,<sup>154</sup> así como un efecto similar al de los antidepresivos que implica actuar sobre sistemas monoaminérgicos;<sup>155</sup> finalmente, se han realizado estudios clínicos en personas mayores<sup>156</sup> y mujeres con cáncer de mama con ansiedad preoperatoria,<sup>157</sup> en las que se demostró la eficacia y seguridad clínicas de estos compuestos.

## Formulación

A partir de la materia vegetal triturada en seco se prepara una tintura al 10 % por percolación y luego se transforma en un elixir con glicerina, obteniendo un líquido de color ámbar, peso específico de 0,97-1,00 g/ml, con un contenido sólido de 19,7-21,0 mg/ml, el cual fue registrado como producto fitoterapéutico ante el MSPAS de Guatemala con el número PFF-30,082 y se encuentra en el mercado local desde el año 2000.

## Indicaciones

El elixir (2-5 ml/día por vía oral) está indicado para la prevención y tratamiento de trastornos nerviosos, incluyendo insomnio, ansiedad, depresión y estrés emocional.

## Otros productos relevantes

Con una metodología parecida, se han logrado formular y producir más de 20 productos fitoterápicos que se encuentran en el mercado nacional, pero tres de ellos han tenido particular importancia en los últimos años.

### *Elixir Curcumol*<sup>®</sup>

Basados en el uso tradicional y revisiones de la literatura se formuló el elixir Curcumol<sup>®</sup>, contenido de cinco drogas vegetales, que han demostrado actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora, analgésica y uricosúrica tanto preclínica como clínicamente, tales como rizoma de *Curcuma longa*<sup>158-161</sup> hojas de *Petiveria alliacea*,<sup>162-165</sup> frondas de *Phlebodium pseudoaureum*,<sup>166-169</sup> corteza de *Sambucus mexicana*<sup>77, 162</sup> y hojas de *Urtica dioica*.<sup>170-172</sup> Con estas drogas vegetales se prepara una tintura de la que luego se hace un elixir que está en el mercado nacional desde 2004 y ha demostrado ser efectivo en el manejo de artritis reumatoide, osteoartritis y gota.

### *Jarabe Plus Defense*<sup>®</sup>

Con una metodología similar se formuló el jarabe Plus Defense<sup>®</sup> que contiene cinco especies vegetales, propóleo y miel de abejas. Estas plantas medicinales han demostrado actividad preclínica y clínica como inmunomoduladoras, combaten las infecciones respiratorias y previenen las complicaciones pulmonares. Las plantas que entran en su composición son raíces de *Echinacea purpurea*,<sup>173-175</sup> hojas de *Lippia graveolens*,<sup>93, 176, 177</sup> hojas de *Agastache rugosa*,<sup>178, 179</sup> hojas de *Hedera helix*<sup>181-183</sup> aceite esencial de hojas de *Eucalyptus globulus*<sup>184-186</sup> y propóleo.<sup>187-190</sup> Con las drogas vegetales se prepara una tintura con la que luego se hace un jarabe que está en el mercado nacional desde 2014 y ha demostrado ser efectivo en el manejo de infecciones respiratorias como dengue, influenza e inclusive Covid-19.

## Elixir Virakamik-R

Desde 2017 se empezó una revisión de literatura y se hicieron formulaciones preliminares para establecer un producto natural contra virus que producen infección respiratoria; en 2020 y como consecuencia de la pandemia de Covid-19, se hizo una revisión de las especies vegetales con actividad contra SARS-CoV-2 disponibles en Guatemala,<sup>191</sup> por lo que se reformuló el producto original. La composición final incluye hojas de *Psidium guajava*,<sup>192-196</sup> rizoma de *Curcuma longa*,<sup>196-201</sup> hojas de *Agastache rugosa*,<sup>202-203</sup> pericarpio de *Citrus aurantium*,<sup>204-205</sup> raíces de *Echinacea purpurea*,<sup>206-210</sup> corteza de *Cinchona ledgeriana*<sup>211-213</sup> y hojas de *Eucalyptus globulus*.<sup>214-216</sup> El producto ha tenido muy buena aceptación y resultados clínicos en los ensayos clínicos preliminares con consentimiento informado y esperamos que pronto esté disponible en el mercado nacional.

## CONCLUSIONES

Basado en el uso tradicional que la población de Guatemala hace de las plantas medicinales, detectado mediante numerosos estudios etnobotánicos de campo, se posee información científica de más de 200 especies de uso local. Las propiedades farmacológicas de los extractos de más de 50 de estas plantas han sido validadas mediante estudios experimentales *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* y en ensayos clínicos controlados para conocer sus propiedades medicinales. Los estudios fitoquímicos han constatado la identidad de los compuestos bioactivos responsables de los efectos farmacológicos descritos en todos los casos estudiados y han servido para definir los marcadores de los productos terminados. Con la información generada se realizó una amplia revisión bibliográfica internacional, de la que se obtuvo información complementaria relevante para validar los conocimientos tradicionales de la población del país. Con la información experimental obtenida y publicada, se validaron varias plantas medicinales para generar con ellas las formulaciones necesarias con el fin de elaborar productos nuevos que fueron registrados como fitomedicamentos y que durante los últimos veinte años se han estado produciendo y están disponibles en el mercado nacional.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las instituciones y agencias donantes públicas y privadas que hicieron posible las investigaciones

citadas en este trabajo. También quiero agradecer a los todos los estudiantes y profesores que me acompañaron en mi carrera académica iniciada en 1972.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Willey GR. The early great styles and the rise of the pre-Columbian civilizations. *Amer Anthropol* 1962; 64: 1-14.
- (2) Demarest A. *Ancient Maya: The Rise and Fall of a Rainforest Civilization*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- (3) Thompson J. *Historia y religión de los Mayas*. México: Siglo XXI, 1990.
- (4) Recinos A (Trad.). *Popol Vuh. Las antiguas historias de Quiché*. México: Fondo de Cultura Económica, 1947.
- (5) Roys RL. *Ethnobotany of the Maya*. New Orleans: Tulane University, 1931.
- (6) Carmack RM. Ethnohistory of the Guatemalan Colonial Indian. In R Spores, P Andrews-Handbook of Middle American Indians. Austin: University of Texas Press, 1997.
- (7) CONAP. *Guatemala y su Biodiversidad. Un enfoque histórico, cultural, biológico y económico*. Guatemala: Autor, 2008.
- (8) CONAP. *Biodiversidad Terrestre de Guatemala. Análisis de vacíos y estrategias para su conservación*. Documento técnico No. 73 (1-2010). Guatemala: TNC-WWF-CI-CONAP, 2009.
- (9) Pishquiy AM. *Conociendo la Medicina Maya en Guatemala*. Quetzaltenango: Asociación PIES de Occidente, 2009.
- (10) Cáceres A. Assessment of the wood-burning stove programme in Guatemala. In: S. Joseph (Ed.) *Assessment of Wood-Burning Stove Programmes*. London, IT Publications/ FAO, 1985.
- (11) Van Buren A, McMichael J, Cáceres R, Cáceres A. Composting latrines in Guatemala. *Ambio*, 1984; 13: 264-277.
- (12) Cáceres E, Cáceres A. Giving alternative therapeutics an even break. *GATE Newsletter*, 1983; 3: 25-27.
- (13) Cáceres A, Girón L. Sistema para la revalidación, investigación y comercialización de las plantas medicinales en Guatemala. In: E. Villatoro E, Comp. *Etnomedicina en Guatemala*. Guatemala: Centro de Estudios Folklóricos, 1984, pp. 283-316.
- (14) Cáceres E, Cáceres A. Revalidación cultural y transferencia de recursos terapéuticos para mejorar la atención de salud en áreas rurales de Mesoamérica. In: In: E. Villatoro E, Comp. *Etnomedicina en Guatemala*. Guatemala: Centro de Estudios Folklóricos, 1984, pp. 265-282.

- (15) Cáceres A, Girón L, Juárez ME. Estudios colaborativos y transferencia tecnológica sobre plantas medicinales entre USAC/CEMAT. *Perspectiva*, 1983; 2: 160-165.
- (16) Cáceres A, Girón LM. Desarrollo de medicamentos fitoterápicos a partir de plantas medicinales de Guatemala. *Rev Fitoter*, 2002; 2: 41-46.
- (17) Cáceres A. From traditional uses of Mesoamerican medicinal plants to modern phytotherapy in Guatemala. *Planta Med*, 2015; 81: PL08. doi: 10.1055/s-0035-1565283
- (18) Castro-Méndez I. Contribución del Subprograma X de Química Fina Farmacéutica —Cyted— a las investigaciones sobre productos naturales en Iberoamérica. *Rev Cubana Plant Med*, 2004; 9(2).
- (19) Cáceres A, Gupta MP, Ocampo RA, et al. Multidisciplinary development of phytotherapeutic products from native Central American plants. *Acta Horticult*, 2006; 720: 149-155.
- (20) Robineau L, Soejarto DD. TRAMIL; A research Project on the medicinal plant resources of the Caribbean. In Balick J, Elisabetsky E, Laird SA — Medicinal Resources of the Tropical Forest: Biodiversity and Its Importance. New York: Columbia University Press, 1996.
- (21) Martin GJ. *Ethnobotany. A method manual*. London, Chapman & Hall, 1995.
- (22) Hernández F. *Historia Natural de Nueva España*. México: Ed. UNAM, 1965.
- (23) Ximénez F. *Historia Natural del Reino de Guatemala*. Guatemala: Ed. José de Pineda Ibarra, 1967.
- (24) Fuentes y Guzmán FA. *Recordación Florida (II)*. Guatemala: Tipografía Nacional, 1932.
- (25) Maldonado Polo JI. "Flora de Guatemala" de José Mociño. Madrid: Ediciones Doce Calles-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1996.
- (26) Cáceres A, Sapper D. Estudios sobre medicina popular en Guatemala. *Med Trad (México)* 1977; 1: 59-68.
- (27) Cáceres, A, Girón, L Sistema para la revalidación, investigación y comercialización de las plantas medicinales en Guatemala. *Enfoque Aten Prim*, 1988; 3: 45-50.
- (28) Ronquillo FA, Melgar MF, Carrillo JE, Martínez AB. Especies vegetales de uso actual y potencial en alimentación y medicina de las zonas semiáridas del nororiente de Guatemala. *Cuadernos DIGI*, 1988; 5-88.
- (29) Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas. Informe de recursos filogenéticos. Guatemala: ICTA, 1991-1993.

- (30) Girón LM, Freire AV, Alonzo A, Cáceres A. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *J Ethnopharmacol*, 1991; 34: 173-187.
- (31) Girón LM, Cáceres A. Técnicas básicas para el cultivo y procesamiento de plantas medicinales. Guatemala: CEMAT, 1994.
- (32) Comerford SC. Medicinal plants of two Mayan healers from San Andrés, Petén, Guatemala. *Econ Bot*, 1996; 50: 327-336.
- (33) Nicolas JP. *Plantes Médicinales des Mayas K'iché du Guatemala*. Paris: Ibis Press, 1999.
- (34) Kufer J, Förther H, Pöll E, Heinrich M. Historical and modern medicinal plants uses-the example of the Ch'orti' Maya and Ladinos in Eastern Guatemala. *J Pharm Pharmacol*, 2005; 57: 1127-1152.
- (35) MacVean AL. *Plantas útiles de Petén, Guatemala*. Guatemala: Universidad del Valle, 2003.
- (36) Michel JL, Mahady GB, Véliz M, et al. Symptoms, attitudes and treatment choices surrounding menopausal use among the Q'eqchi Mayan of Livingston, Guatemala. *J Ethnopharmacol*, 2006; 63: 732-742.
- (37) Cates RG, Thompson A, Brabazon H, et al. Activities of Guatemalan medicinal plants against cancer cell lines and selected microbes: Evidence for their conservation. *J Med Plant Res*, 2013; 8: 1040-1050.
- (38) Cruz EC, Andrade-Cetto A. Ethnopharmacological field study of the plants used to treat type 2 diabetes among the Cakchiquels in Guatemala. *J Ethnopharmacol*, 2015; 159: 238-244.
- (39) Hitziger M, Heinrich M, Edwards P, et al. Maya phytomedicine in Guatemala – Can cooperative research change ethnopharmacological paradigms? *J Ethnopharmacol*, 2016; 186: 61-72.
- (40) Vargas JM, Andrade-Cetto A. Ethnopharmacological field study of three Q'eqchi communities in Guatemala. *Front Pharmacol*, 2018; 9:1246.
- (41) Cáceres A, Girón LM, Freire AV. Plantas de uso medicinal en Guatemala. 1. Detección etnobotánica y bibliográfica. *Rev USAC*, 1990; 9: 55-77.
- (42) Withmore TM, Turner BL. Landscapes of cultivation in Mesoamerica of the eve of the conquest. *Ann Assoc Amer Geogr*, 1992; 82: 402-425.
- (43) Colunga-GarcíaMarín P, Zizumbo-Villarreal D. Domestication of plants in Mayan lowlands. *Econ Bot*, 2004; 54 (Supp): S101-110.
- (44) Janick J. Development of New World crops by indigenous Americans. *Hort Sci* 2013; 48: 406-412.

- (45) Morell-Hart S, Joyce RA, Henderson JS, Cane R. Ethnoecology in pre-hispanic Central America: Foodways and human-plant interfaces. *Anc Mesoamerica*, 2019; 30:535-553.
- (46) Martínez JV, Cáceres A. Elementos para el manejo sostenible de zarzaparrilla (*Smilax* spp.) en condiciones de bosque. *Tikalia*, 2001; 19: 45-64.
- (47) Cáceres A, Cruz SM, Martínez V, et al. Ethnobotanical, pharmacognostical, pharmacological and phytochemical studies on *Smilax domingensis* Willd. in Guatemala. *Braz J Pharmacog*, 2012; 22: 239-248.
- (48) Martínez JV, Bernal HY, Cáceres A. Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas. Bogotá: CAB-Cyted, Bogotá, 2000, 524 p.
- (49) Ocampo RA, Martínez JV, Cáceres A. Manual de Agrotecnología de Plantas Medicinales Nativas. San José: Organización de Estados Americanos (OEA), 2006, 140 p.
- (50) Cáceres A, Girón LM, Alvarado SR, Torres MF. Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J Ethnopharmacol*, 1987; 20: 223-237.
- (51) Cáceres A, Cano O, Samayoa B, Aguilar L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. Screening of 84 plants against enterobacteria. *J Ethnopharmacol*, 1990; 30: 55-73.
- (52) Cáceres A, Álvarez AV, Ovando AE, Samayoa B. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 1. Screening of 68 plants against Gram-positive bacteria. *J Ethnopharmacol*, 1991; 31: 193-208.
- (53) Cáceres A, Fletes L, Aguilar L, et al. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. *J Ethnopharmacol*, 1992; 38: 31-38.
- (54) Cáceres A, Figueroa L, Taracena AM, Samayoa B. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 2. Evaluation of activity of 16 plants against Gram-positive bacteria. *J Ethnopharmacol*, 1992; 39: 77-82.
- (55) Cáceres A, Torres MF, Ortiz S, et al. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 4. Vibriocidal activity of five American plants used to treat infection. *J Ethnopharmacol*, 1992; 39: 73-75.

- <sup>(56)</sup> Cáceres A, Menéndez HE, Méndez E, et al. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *J Ethnopharmacol*, 1995; 48: 85-88.
- <sup>(57)</sup> Leal CM, Orózco N, Rivera J, et al. In vitro activity against *Helicobacter pylori* by ethanol extracts from sixteen medicinal plants used for chronic gastrointestinal diseases in Guatemala. *Acta Hort*, 2014; 1030: 93-101.
- <sup>(58)</sup> Cáceres A, Almeda F, Astorga LM, et al. Anti-urease activity of native species of genus *Piper* from Guatemala with potential application in infection control. *Int J Phytocosc Nat Ingred*, 2018; 5: 2.
- <sup>(59)</sup> Girón LM, Aguilar GA, Cáceres A, Arroyo GL. Anticandidal activity of plants used for the treatment of vaginitis in Guatemala and clinical trial of a *Solanum nigrescens* preparation. *J Ethnopharmacol*, 1988; 22: 307-313.
- <sup>(60)</sup> He XG, Mocek U, Floss HG, et al. An antifungal compound from *Solanum nigrescens*. *J Ethnopharmacol*, 1994; 43: 173-177.
- <sup>(61)</sup> Cáceres A, Jauregui E, Herrera D, Logemann H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal infections. 1. Screening of 38 plant extracts for anticandidal activity. *J Ethnopharmacol* 1991; 33: 277-283.
- <sup>(62)</sup> Cáceres A, López BR, Girón MA, Logemann H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infection. 1: Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts. *J Ethnopharmacol*, 1991; 31: 263-276.
- <sup>(63)</sup> Cáceres A, López BR, Girón MA, Logemann H. Actividad antimicótica de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de dermatofitosis. *Rev Mex Micol*, 1991; 7: 21-38.
- <sup>(64)</sup> Cáceres A, López B, Juárez X, et al. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. II. Evaluation of antifungal activity of 7 American plants. *J Ethnopharmacol*, 13; 40: 207-213.
- <sup>(65)</sup> Svetaz L, Zuljan F, Derita M, et al. Value of the ethnomedical information for the discovery of plants with antifungal properties. A survey among seven Latin American countries. *J Ethnopharmacol*, 2010; 127: 137-158.
- <sup>(66)</sup> Gaitán I, Paz AM, Zacchino SA, et al. Subcutaneous antifungal screening of Latin American plant extracts against *Sporothrix schenckii* and *Fonsecaea pedrosoi*. *Pharm Biol*, 2011; 49: 907-919.
- <sup>(67)</sup> Cáceres A, López B, González S, et al. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. I. Screening of activity to bacteria, fungi and American trypanosomes of 13 native plants. *J Ethnopharmacol*, 1998; 62:195-202.

- (68) Berger I, Barrientos AC, Cáceres A, et al. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. II. Activity of five plant extracts and some of their fractions against *Trypanosoma cruzi*. J Ethnopharmacol, 1998; 62: 107-115.
- (69) Berger I, Passreiter CM, Cáceres A, Kubelka W. Antiprotozoal activity of *Neurolaena lobata*. Phytother Res, 2001; 14: 1-4.
- (70) Fujimaki Y, Kamachi T, Yanagi T, et al. Macrophilicidal and microfilaricidal effects of *Neurolaena lobata*, a Guatemalan medicinal plant, on *Brugia pahani*. J Helminthol 2005; 79: 23-28.
- (71) Manchand PS, Blount JF. Sterostructures of neurolenins A and B, novel germacranolide sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* (L.) R. Br. J Org Chem 178; 43: 4352-4354.
- (72) Passreiter CM, 1987; Wendisch D, Gondol D. Sesquiterpene lactones from *Neurolaena lobata*. Phytochemistry, 1995; 39: 133-137.
- (73) Calderon AI, Romero LI, Ortega-Barría E, et al. Screening of Latin American plants for antiparasitic activities against malaria, Chagas disease, and leishmaniasis. Pharmaceut Biol, 2010; 48: 545-553.
- (74) Cruz SM, Cáceres A, Álvarez L, et al. Chemical composition of essential oils of *Piper jacquemontianum* Kunth. and *Piper variable* C. DC. ex Donn. Smith (Piperaceae) from Guatemala and bioactivity of the dichloromethane and methanol extracts. Braz J Pharmacog, 2011; 21: 587-593.
- (75) Bedoya LM, Álvarez A, Bermejo M, González N, et al. Guatemalan plants extracts as virucides against HIV-1 infection. Phytomedicine, 2008; 15: 520-524.
- (76) Marroquin EA, Blanco JA, Granados S, Cáceres A. Clinical trial of *Jatropha curcas* sap in the treatment of common warts. Fitoterapia, 1997; 68: 160-162.
- (77) Cáceres A, Girón LM, Martínez AM. Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. J Ethnopharmacol, 119: 233-245.
- (78) Villar R, Calleja JM, Morales C, Cáceres A. Screening of 17 Guatemalan medicinal plants for platelet antiaggregant activity. Phytother Res 1997; 11: 441-445.
- (79) Aquino R, Cáceres A, Morelli S, Rastrelli L. An extract of *Tagetes lucida* and its phenolic constituents as antioxidants. J Nat Prod, 2002; 65: 1773-1776.
- (80) Navarro MC, Montilla MP, Cabo MM, et al. Antibacterial, antiprotozoal and antioxidant activity of five plants used in Izabal for infectious diseases. Phytother Res, 2003; 17: 325-329.

- <sup>(81)</sup> Cáceres A, Lange K, Cruz SM, et al. Assessment of antioxidant activity of 24 native plants used in Guatemala for their potential application in natural product industry. *Acta Hort.* 2012; 964: 85-92.
- <sup>(82)</sup> Cáceres A, Cruz SM, Gaitán I, et al. Antioxidant activity and quantitative composition of extracts of *Piper* species from Guatemala with potential use in natural product industry. *Acta Hort*, 2012; 964: 77-84.
- <sup>(83)</sup> Marroquín MN, Cruz SM, Cáceres A. Antioxidant activity and phenolic compounds on three species of *Passifloraceae* (*Passiflora edulis*, *P. incarnate*, *P. ligularis*) from Guatemala. *Acta Hort* 2012; 964: 93-98.
- <sup>(84)</sup> Cruz SM, Marroquín N, Álvarez LE, et al. Evaluation of mangrove (*Rhizophora mangle* L.) products as coloring, antimicrobial and antioxidant agents. *Int J Phytocosm Nat Ingred* 2015; 2:12. doi: 10.15171/ijnp.2015.12
- <sup>(85)</sup> Michel JL, Mahady GB, Véliz M, et al. Symptoms, attitudes and treatment choices surrounding menopause among Q'eqchi Maya of Livingston, Guatemala. *Social Sci Med* 2006; 53: 732-742.
- <sup>(86)</sup> Michel J, Duarte RE, Bolton JL, et al. Medical potential of plants used by the q'eqchi maya of Livingston, Guatemala for the treatment of women's health complaints. *J Ethnopharmacol*, 2007; 114: 92-101.
- <sup>(87)</sup> Michel JL, Chen Y, Zhang H, et al. Estrogenic and serotonergic butenolides from the leaves of *Piper hispidum* Swingle (Piperaceae). *J Ethnopharmacol*, 2010; 129: 220-226.
- <sup>(88)</sup> Michel JL, Cáceres A, Mahady GB. Ethnomedical research and review of Q'eqchi Maya women's reproductive health in the Lake Izabal region of Guatemala: Past, present, and future prospects. *J Ethnopharmacol*, 2016; 178: 307-322.
- <sup>(89)</sup> Calderón AI, Vázquez Y, Solís PN, et al. Screening of Latin American plants for cytotoxic activity. *Pharmaceut Biol* 2006; 44: 130-140.
- <sup>(90)</sup> Zelada VF, Carvalho JE, Cáceres A. Evaluation of the antioxidant, genotoxic and cytotoxic activity of organic fractions from leaves and roots of *Piper patulum* Bertol. from Guatemala. *Int J Phytocosm Nat Ingred*, 2016; 3:08.
- <sup>(91)</sup> Bicchi C, Fresia M, Rubiolo P, et al. Constituents of *Tagetes lucida* Cav. spp. *lucida* essential oil. *Flav Fragr J*, 1997; 12: 47-52.
- <sup>(92)</sup> Senatore F, Rigano D. Essential oil of two *Lippia* spp. (Verbenaceae) growing wild in Guatemala. *Flav Fragr J*, 2001; 16: 169-171.
- <sup>(93)</sup> Salgueiro LR, Cavaleiro C, Gonçalves MJ, Proença da Cunha A. Antimicrobial activity and chemical composition of the essential oil of *Lippia graveolens* from Guatemala. *Planta Med*, 2003; 69:80-88.
- <sup>(94)</sup> Hernández-Arteseros JA, Vila R, Cañigueral S, et al. Composition of the essential oil of *Lippia chiapasensis* Loes. *J Essent Oil Res*, 2006; 18: 6-9.

- (95) Mérida M, Cáceres A, Pérez F, et al. Composition and yield of essential oil from *Lippia chiapasensis* growing wild in the highlands of Guatemala. *Acta Hort*, 2012; 64:65-70.
- (96) Vallverdú C, Vila R, Cruz SM, et al. Composition of the essential oil from leaves of *Litsea guatemalensis*. *Flavor Frag J*, 2005; 20:415-418.
- (97) Cruz SM, Mérida M, Pérez F, et al. Chemical composition of essential oil of *Litsea guatemalensis* (Mexican bay) from different provenances of Guatemala. *Acta Hort*, 2012; 964:47-58.
- (98) Cruz S, Véliz R, Gómez A, et al. Caracterización química de los aceites esenciales y extractos de especies mesoamericanas del género *Piper* como nuevos recursos aromáticos. *Rev Cient* (Ed. Especial), 2008; 4:25-29.
- (99) Cruz SM, Cáceres A, Álvarez LE, et al. Chemical diversity of essential oils of 15 *Piper* species from Guatemala. *Acta Hort*, 2012; 964:39-46.
- (100) Martínez-Arévalo JV, Cruz SM, Apel MA, et al. Essential oil of *Piper oradendron* from the Pacific slope of Guatemala. *Nat Prod Comm*, 2019; 14; 79-81.
- (101) Cáceres A, Cruz SM, Martínez-Arévalo JV, et al. Composition of essential oil from *Piper jacquemontianum* from eight provenances of Guatemala. *Nat Prod Comm*, 2019; 14: 75-8.
- (102) Rastrelli L, de Tommasi N, Berger I, et al. Glycolipids from *Byrsonima crassifolia*. *Phytochemistry*, 1997; 45: 647-650.
- (103) Rastrelli L, Cáceres A, Morales C, et al. Iridoids from *Lippia graveolens*. *Phytochemistry* 1998; 49:1829-1832.
- (104) Cáceres A, Rastrelli L, de Simone F, et al. Furanocoumarins from the aerial parts of *Dorstenia contrajerva*. *Fitoterapia*, 2001; 72: 376-381.
- (105) Rastrelli L, Berger I, Kubelka W, et al. New 12a-hydroxyrotenoids from *Gliricidia sepium* bark. *J Nat Prod* 1999; 62: 188-190.
- (106) Rastrelli L, Cáceres A, de Simone F, Aquino R. Studies on the constituents of *Gliricidia sepium* (Leguminosae) leaves and roots: Isolation and structure elucidation of new triterpenoid saponins and aromatic compounds. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 1537-1540.
- (107) Piccinelli AL, Arana S, Cáceres A, et al. New lignans from the roots of *Valeriana prionophylla* with antioxidative and vasorelaxant activity. *J Nat Prod*, 2004; 67: 1135-1140.
- (108) Simão da Silva KAB, Klein-Junior LC, Cruz SM, et al. Anti-inflammatory and anti-hyperalgesic evaluation of the condiment laurel (*Litsea guatemalensis* Mez.) and its chemical composition. *Food Chem*. 2012; 132:1980-1986.

- (109) Cáceres A. *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Guatemala, Editorial Universitaria, 1996.
- (110) Cáceres A. *Vademécum Nacional de Plantas Medicinales*. Guatemala, Editorial Universitaria.
- (111) Rastrelli L, Saravia A, Hernandez M, de Simone F. Antiinflammatory activity-guided fractionation of *Gnaphalium stramineum*. *Pharm Biol* 1998; 36:315-9.
- (112) Núñez Guillén ME, Emim JAS, Souccar C, Lapa AJ. Analgesic and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of *Plantago major* L. *Int J Pharmacog* 1997; 35: 99-104
- (113) Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents, and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 1-21.
- (114) Metwally AM, Omar AA, Ghazy NM, et al. Monograph of *Psidium guajava* L. leaves. *Pharmacogn J* 2011; 3:89-104.
- (115) Soudawat P, Verma A. Phytochemical analysis and antibacterial activity of *Psidium guajava* against some clinical pathogens. *Int J Trend Sci Res Develop* 2019; 3: 462-4
- (116) Capunzo M, Brunetti P, Cavallo P, et al. Antimicrobial activity of dry extracts of *Tagetes lucida* from Guatemala. *J Prev Med Hy* 2003; 44: 85-7.
- (117) Cespedes CL, Avila JG, Martínez A, et al. Antifungal and antibacterial activities of Mexican Tarragon (*Tagetes lucida*). *J Agric Food Chem* 2006; 54: 3521-7.
- (118) Sapúlveda-Arias JC, Veloza A, Escobar M, et al. Anti-inflammatory effects of the main constituents and epoxides derived from the essential oils obtained from *Tagetes lucida*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia alba* and *Eucalyptus citriodora*. *J Essent Oil Res* 2013; 25: 186-193.
- (119) Najib A, Alam G, Haidin M. Isolation, and identification of antibacterial compound from diethyl ether extract of *Plantago major*. *Pharmacog J* 2012, 4: 59-62.
- (120) Adom MB, Taher M, Matalabisin MF, et al. Chemical constituents, and medical benefits of *Plantago major*. *Biomed Pharmacother* 2017; 6: 348-60
- (121) Zeng X, Guo F, Ouyang D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin. *Fitoterapia* 2020; 140:104443.
- (122) Lozoya X, Abou-Zaid MM, Nozzolillo C, Arnason JT. Spasmolytic effect of the methanolic extract of *Psidium guajava*. *Arch Invest Med* 1990; 21: 155.

- (123) Lozoya X, Meckes M, Abu-Zaid M, et al. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. Arch Med Res 1994; 25: 11-5
- (124) Lozoya X, Reyes-Morales H, Chávez-Soto MA, et al. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava folia* in the treatment of diarrheic disease. J Ethnopharmacol 2002; 83: 19-24.
- (125) Magnez I, Duriez T, Delelis-Dusollier A, Nicolas JP. Essai de mise en évidence de l'activité anti-amibienne de *Jacaranda mimosifolia* D. Don. Bull Soc Franç Parasitol 1996 ; 14 : 89-93.
- (126) Duriez R, Bailly C, Roustan R. Glaucarubine in the treatment of intestinal amebiasis. Press Med 1962 ; 70 : 1291
- (127) Pérez-Ortega G, González-Trujano ME, Ángeles-López GE, et al. *Tagetes lucida* Cav.: Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of its tranquilizing properties. J Ethnopharmacol 2016; 181: 221-8.
- (128) González-Trujano ME, Gutierrez-Valentino C, Hernández-Arámburo MY, et al. Identification of some bioactive metabolites and inhibitory receptors in the antinociceptive activity of *Tagetes lucida* Cav. Life Sci 2019; 231: 116523
- (129) Lu J, Mao D, Li X, et al. Changes of intestinal microflora diversity in diarrhea model of KM mice and effects of *Psidium guajava* L. as the treatment agent for diarrhea. J Infect Pub Heath 2020; 13: 16-26.
- (130) Joselin J, Brintha TSS, Florence AR, Jeeva S. Phytochemical evaluation of Bignoniaceae flowers, J Chem Pharmaceut Res 2013; 5: 106-11
- (131) Santosh SK, Venugopal A, Darhakrishnan MC. Study on the phytochemical, antibacterial and antioxidant activities of *Simarouba glauca*. South Indian J Biol Sci 2016; 2: 119-24
- (132) Antony J, Gnanasekaren D, Thomas A. In vivo anti-inflammatory activity studies on *Simarouba glauca* leaves. Wld J Pharm Res 2017; 6: 742-8
- (133) Jose A, Kannan E, Kumar PRAV, Madhunapantula SRV. Therapeutic potential of phytochemicals isolated from *Simarouba glauca* for inhibiting cancers: A review. Sys Rev Pharm 2019; 10: 73-80.
- (134) Viana GSB, Vale TG, Rao VSN, Matos FJA. Analgesic and antiinflammatory effects of two chemotypes of *Lippia alba*: a comparative study. Pharm Biol 1998; 36: 1-5.
- (135) Meckes-Lozoya M, Mellado Campos V. Pharmacological screening of Mexican plants, popularly used for the treatment of cough. Fitoterapia 1986; 57: 365-70
- (136) Fischer U, Lopez R, Póll E, et al. Two chemotypes within *Lippia alba* populations in Guatemala. Flav Fragr J 2004; 19: 333-5.

- (137) Nuñez MB, Torres CA, Aguado MI, et al. Polyphenols and antimicrobial activity in extracts of *Lippia alba* (Mill.). *Int J Med Arom Plants* 2012; 2: 361-8.
- (138) Haldar S, Kar B, Dolai N, et al. In vivo anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of *Lippia alba*. *Asian Pac J Trop Dis* 2012: S667-70
- (139) Rivero-Cruz I, Duarte G, Navarrete A, et al. Chemical composition, and antimicrobial and spasmolytic properties of *Poliomintha longiflora* and *Lippia graveolens* essential oil. *J Food Sci* 2011; 76:C309-17.
- (140) González-Trujano ME, Hernández-Sánchez LY, Muñoz-Ocoterero V, et al. Pharmacological evaluation of the anxiolytic-like effects of *Lippia graveolens* and bioactive compounds. *Pharm Biol* 2017; 55: 1569-76.
- (141) Memar MY, Raei P, Alizadeh N, et al. Carvacrol and thymol: strong antimicrobial agents against resistant isolates. *Rev Med Microbiol* 2017; 28: 63-8.
- (142) Porfirio EM, Melo HM, Pereira AM, et al. In vitro antibacterial and antibiofilm activity of *Lippia alba* essential oil, citral, and carvone against *Staphylococcus aureus*. *Sci Wld J* 2017:4962707
- (143) Reanmongkol W, Ithart A. Antipyretic activity of the extracts of *Hibiscus sabdariffa* in experimental animals. *Songklanajarin J Sci Technol* 2007; 29: 29-38.
- (144) Jabeur I, Martins N, Barros L. Contribution of phenolic composition to the antioxidant, anti-inflammatory, and antitumor potential of *Equisetum giganteum* L. and *Tilia platyphyllos* Scop. *Food Funct* 2017; 8: 975-84.
- (145) Shojail A, Fard MA. Review of pharmacological properties and chemical constituents of *Pimpinella anisum*. *ISRN Pharmaceutics* 2012: 510795
- (146) Mosaffa-Jahromi M, Tamaddon AM, Afsharypuor S, et al. Effectiveness of anise oil for treatment of mild to moderate depression in patients with irritable bowel syndrome: A randomized active and placebo-controlled clinical trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22: 41-6
- (147) Koriem KMM. Approach to pharmacological and clinical applications of *Anisi aetheroleum*. *Asian Pac J Trop Biomed* 2015; 5: 60-7.
- (148) Manmucci C, Colapai F, Cardia L, et al. Clinical pharmacology of *Citrus aurantium* and *Citrus sinensis* for de treatment of anxiety. *eCAM* 2018:3624094
- (149) Suntar P, Khan H, Patel S, et al. An overview on *Citrus aurantium* L.: Its functions as food ingredient and therapeutic agent. *Oxidat Med Cell Longev* 2018: 786426

- (150) Chavadej S, Becker H, Webering F. Further investigations of valepotriates in the Valerianaceae. *Pharm Weekbl* 1985; 7: 167-8.
- (151) Cruz A, Cruz SM, Gaitán I, Cáceres A. Evaluación de la actividad biocida e identificación química de valepotriatos en cuatro especies reconocidas popularmente en Guatemala como valeriana. *Rev Cient (Ed. Esp.)* 2005; 3:43-8.
- (152) Nandhini S, Narayanan K, Ilango K. *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian J Pharmaceut Clin Res* 2018; 11: 36-41.
- (153) Holtzmann I, Cechinel Filho V, Mora TC, et al. Evaluation of behavioral and pharmacological effects of hydroalcoholic extract of *Valeriana prionophylla* Standl. from Guatemala. *eCAM* 2011: 312320.
- (154) Reis MR, de Oliveira Filho AA, Rodrigues LSU, et al. Involvement of potassium channels in vasorelaxant effect induced by *Valeriana prionophylla* Standl. in rat mesenteric artery. *eCAM* 2013: 147670.
- (155) Holtzmann I, Cechinel Filho V, Cáceres A, et al. Antidepressant-like effect of hydroalcoholic extract of *Valeriana prionophylla* Standl. from Guatemala: Evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Int J Phytopharm* 2016; 6:14-26.
- (156) Cruz EC, Gómar GR, Barrientos M. Evaluación clínica de la efectividad de *Valeriana prionophylla* como inductor del sueño. *Tikalía* 2005; 23: 85-99.
- (157) Quiñónez AS. Comparación del efecto del extracto de *Valeriana prionophylla* Standl versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en el hospital de cancerología Incan de Guatemala (Master's thesis). Universidad de San Carlos de Guatemala, 2007.
- (158) Liang G, Zhou H, Wang Y, et al. Inhibition of LPS-induced production of inflammatory factor in the macrophages by mono-carbonyl analogues of curcumin. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 3370-9.
- (159) Bradünaité R, Leonavišienė L., Akramas L, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of turmeric extracts in rat adjuvant arthritis. *Veter Arhiv* 2020; 90: 393-402
- (160) Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Mol Med Rep* 2013; 8: 1542-8.
- (161) Henrotin Y, Malaise M, Wittoek R, et al. Bio-optimized *Curcuma longa* extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arth Res Ther* 2019; 21: 179.

- (162) Cáceres A, Saravia A, Jauregui E, Aguirre I. Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales de uso popular en Guatemala. I. Cuadernos DIGI 1992; 5-92: 21-45.
- (163) Germano DHP, Sertie JAA, Bacchi EM. Pharmacological assay of *Petiveria alliacea*. II Oral anti-inflammatory activity and genotoxicity of a hydroalcoholic root extract. Fitoterapia 2003; 66: 195-202
- (164) Oluwa AA, Avose ON, Omikorede O, et al. Study on the chemical constituents and anti-inflammatory activity of essential oil of *Petiveria alliacea* L. Br J Pharm Res 2017; 15:1-8
- (165) Santos PL, Matos JP, Picot L et al. Citronellol, a monoterpene alcohol with promising pharmacological activities - A systematic review. Food Chem Toxicol 2019; 123: 459-69
- (166) Rayward J, Villarubia VG, Guillen C et al. An extract of the fern *Polypodium leucotomos* inhibits human peripheral blood mononuclear cells proliferation in vitro. Int J Immunopharmacol 1997; 19: 9-14.
- (167) Punzón C, Alcaide A, Fresno M. In vitro anti-inflammatory activity of *Phlebodium decumanum*. Modulation of tumor necrosis factor and soluble TNF receptors. Int Immunopharmacol 2003; 3: 1293-9.
- (168) Diaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, et al. *Phlebodium decumanum* is a natural supplement that ameliorates the oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult humans. Eur J Appl Physiol 2012; 112: 3119-28
- (169) Caceres A, Cruz SM. Application of Calahuala (*Phlebodium* spp) fern complex for the formulation of diverse medicinal and cosmetic products. Int J Phytocos Nat Ingrid 2018; 5: 11.
- (170) Randall C, Randall H, Dobbs F, et al. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. J Roy Soc Med. 2000; 93: 305-9
- (171) Randall C, Dickens A, White A, et al. Nettle sting for chronic knee pain: A randomized controlled pilot study. Compl Ther Med. 2008; 16: 66-72.
- (172) Abd-Nikfarjam B, Abbasi M, Memarzadeh M, et al. Therapeutic efficacy of *Urtica dioica* and Evening primrose in patients with rheumatoid arthritis: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Res Sq 2021 doi: 10.21203/rs.3.rs-309562/v1
- (173) Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: A meta-analysis. Clin Ther 2006; 28: 174-83.
- (174) Licciardi PV, Underwood JR. Plant-derived medicines: A novel class of immunological adjuvants. Int Immunopharmacol. 2011; 11: 390-8.

- (175) Rauš K, Pleschka S, Klein P, et al. Effect of an Echinacea-rich hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Curr Therap Res* 2015; 77:66-72.
- (176) Pilau MR, Alves SH, Weiblen R. Antiviral activity of the *Lippia graveolens* (Mexican oregano) essential oil and its compound carvacrol against human and animal viruses. *Braz J Microbiol*, 2011; 42: 1616-24.
- (177) Santana MTP, Gomes LL, Batista FBR, et al. Atividade antiviral do monoterpeno timol: um estudo in silico. *J Med Health Prom* 2018; 3: 994-9
- (178) Ishitsuka H, Ninomiya YT, Oshawa C, et al. Direct and specific inactivation of rhinovirus by Chalcone Ro 09-410. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 617-21.
- (179) Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediat* 2002; 7: 1-9.
- (180) Fazio SW, Pouso J, Dolinsky D, et al. Tolerance, safety, and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial disease under clinical practice conditions: A prospective, open, multicenter postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009; 16: 17-24.
- (181) Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. another ivy leaves extract. *Phytomedicine* 2011; 18: 1105-9.
- (182) Holzinger E, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *eCAM* 2011; 382789.
- (183) Lang C, Röttger-Lüer L, Stagler C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: Review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575. *Planta Med* 2015; 81: 968-74.
- (184) Brezáni V, Leláková V, Hassan STS, et al. Anti-infectivity against herpes simplex virus and selected microbes and anti-inflammatory activities of compounds isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. *Viruses*, 2018; 10: 360.
- (185) Gondim FL, dos Santos GR, Serra DS, Cavalcante FSA. Natural compounds in the treatment of inflammatory lung disease: An approach on eucalyptol. En S. Borek - Recent Advances in Biological Research, 4:42-55. Book Publisher International, 2019.
- (186) Karimpou HA, Hematpour B, Mohammadi S, et al. Effect of nebulized *Eucalyptus* for preventing ventilator-associated pneumonia in patients

- under mechanical ventilation: A randomized double blind clinical trial. *Altern Ther Health Med* 2020; 26: 126-30.
- (187) Sforcin JM, Orsio RO, Bancova V. Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *J Ethnopharmacol* 2005; 98: 301-5.
- (188) Yuksel S, Akyol S. The consumption of propolis and royal jelly in preventing upper respiratory tract infections and as dietary supplementation in children. *J Intercul Ethnopharmacol* 2016; 5: 308-11
- (189) Przbyłek I, Kapinski TM. Antibacterial properties of propolis. *Molecules* 2019; 24: 2047.
- (190) Mirsadraee M, Azmoon B, Ghaffari S, et al. Effect of propolis on moderate persistent asthma: A phase two randomized, double blind, controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2020; 11: 22-31.
- (191) Cáceres A, Cáceres S. Principales plantas medicinales disponibles en Guatemala con actividad contra virus respiratorios que infectan al ser humano – Revisión narrativa. *Cien Tecnol Salud* 2020; 7: 412-41.
- (192) Saptawati L, Febrinasari RP, Yudhani RD, et al. In vitro study of eight Indonesian plants extracts as anti-Dengue virus. *Health Sci J Indonesia*, 2017; 8: 12-8.
- (193) Trujillo-Correa AI, Quinteros-Gil DC, Diaz-Castillo F, et al. In vitro and in silico anti-dengue activity of compounds obtained from *Psidium guajava* through bioprospecting. *BMC Complem Alternat Med* 2019; 19: 298.
- (194) Vista FES, Delmacio LMM, Corales LGM, et al. Antiviral effect of crude aqueous extracts from the Philippine medicinal plants against Zika virus. *Acta Med Philippina*, 2020; 54: 195-202.
- (195) Erlina L, Paramita RI, Kusuma WA, et al. Virtual screening on Indonesian herbal compounds as COVID-19 supportive therapy: Machine learning and pharmacophore modeling approaches. *BMC Med Informat Decis Mak* 2020
- (196) Oladele JO, Ajayi EI, Oyeleke OM, et al. A systematic review on COVID-19 pandemic with special emphasis on curative potentials of Nigeria based medicinal plants. *Heliyon* 2020; 6: e04897
- (197) Ting D, Dong N, Fang L, et al. Multisite inhibitors for enteric Coronavirus: Antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Applied Nano Materials*, 2018; 10: 5451-9.
- (198) Lai Y, Yan Y, Liao S, et al. 3D-quantitative structure-activity relationship and antiviral effects of curcumin derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 neuraminidase. *Arch Pharmacol Res* 2020; 43: 489-502.

- (199) Khaerunnisa S, Kurniawa H, Avaluddin R, et al. Potential inhibitor of Covid-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints, 2020: 2020030226.
- (200) Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, et al. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antivir Res* 2017; 152: 148-57.
- (201) Nabila N, Suada NK, Denis D, et al. Antiviral action of curcumin encapsulated in nanoemulsion against four serotypes of Dengue virus. *Pharmaceut Nanotechnol*, 2020; 8: 54-62
- (202) Cao P, Xie P, Wang X, et al. Chemical constituents, and coagulation activity of *Agastache rugosa*. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 93
- (203) Yang Y, Islam MS, Wang J, et al. Traditional Chinese Medicine in the treatment of patients infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A review and perspective. *Int J Biol Sci* 2020; 16:1708-17.
- (204) Haslberger A, Jacob U, Hippe B, Karlic H. Mechanisms of selected functional foods against viral infections with a view on COVID-19: Mini review. *Funct Foods Health Dis* 2020; 10:195-209.
- (205) Wondmkun YT, Mohammed OA. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) inhibition and other antiviral effects of Ethiopian medicinal plants and their compounds. *J In Silico In vitro Pharmacol* 2020; 6: 4.
- (206) Scoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: A meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 174-83.
- (207) Raus K, Pleschka S, Klein P, et al. Effect of an Echinacea-rich hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Curr Ther Res* 2015; 77: 66-72.
- (208) Galabov AS, Nikolaeva-Glomb L, Mukova L, et al. Large-scale antiviral activity screening of a triplex mixed herbal extract. *Int J Herbal Med* 2017; 5: 169-76
- (209) Mani JS, Johnson JB, Steel JC, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: a review. *Virus Res* 2020; 284: 197989.
- (210) Signer J, Jondottir HR, Albrich WC, et al. In vitro virucidal activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against common coronavirus, including common cold coronavirus 229E and SARS-CoV-2. *Virol J* 2020; 9: 136.

- (211) Baroni A, Paloetti I, Ruocco E, et al. Antiviral effects of quinine sulfate on HSV-1 HaCat cells infected: Analysis of the molecular mechanisms involved. *J Dermatol Sci* 2007; 47:253-5.
- (212) Malakar S, Sreelatha L, Dechtawewat T, et al. Drug repurposing of quinine as antiviral against dengue virus infection. *Virus Res* 2018; 255:171-8
- (213) D'Alessandro S, Scaccabarozzi D, Signorini L, et al. The use of antimalarial drugs against viral infection. *Microorganisms*, 2020; 8:85.
- (214) Pyankov OV, Usachev EV, Pyankova O, Agranovski IE. Inactivation of airborne influenza virus by tea tree and Eucalyptus oils. *Aerosol Sci Technol* 2012; 46, 1295-302.
- (215) Sharma AD, Kaur I. Eucalyptol (1,8 cineol) from Eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID-19 corona virus infection by molecular docking studies. *Preprints* 2020:2020030455
- (216) Sharma AD, Kaur I. Jensenone from Eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection. *Res Rev Biotechnol Biosci* 2020; 20; 7: 59-66.

## De la tradición a la ciencia

*María de los Ángeles Salcedo Ríos<sup>1\*</sup>*

Bolivia se encuentra ubicada en el centro-sur del continente americano formando parte de la que llamamos América Latina. El país limita al norte y al este con Brasil, al sur con Argentina y Paraguay y al oeste con Perú y Chile. Está dividido en 9 departamentos, con una gran diversidad de climas y con poblaciones de características culturales peculiares. En la zona del altiplano, la población se encuentra a una altitud promedio de 3 800 m s. n. m., con temperatura ambiente de 5 a 15 grados centígrados; en la región de los valles, la altitud media es de 2 300 m s. n. m. con una temperatura promedio de 23 grados centígrados, y los pobladores de las regiones más bajas habitan en zonas con una altitud promedio de 350 m s. n. m. a temperaturas por sobre los 30 grados centígrados. En el plano ecológico, el país cuenta con reservas naturales de gran valor, con especies únicas en flora y fauna e importantes ríos, lagos y salares. En suma, Bolivia es el octavo país con mayor biodiversidad del mundo. Es un país prodigioso en todo lo que concierne a su rica naturaleza animal, vegetal y mineral.

Por otra parte, el país posee una diversidad étnica excepcional en todo su territorio. El Estado Plurinacional de Bolivia cuenta con cerca de 11 millones de habitantes, cuya mayoría configura una gran cantidad de comunidades campesinas, y con 32 grupos originarios que conservan las tradiciones y costumbres desde su más remota antigüedad. Las diversas prácticas de la medicina que se registran entre las poblaciones, reflejan no solo su riqueza cultural, sino también la variedad en plantas medicinales que el país posee.

Consideramos la llamada medicina tradicional, como un conjunto de conocimientos y prácticas curativas y de mantenimiento de la salud basado en el saber patrimonial de la población. Dentro de este bagaje histórico, sobresale el uso de plantas medicinales y de otros recursos medicamentosos adquiridos a lo largo de su historia política y social, configurando hoy una sociedad que vive entre la tradición y la modernidad

<sup>1\*</sup> Fitolab, La Paz, Bolivia.

científica. Los preparados medicinales herbales son ancestralmente conocidos, formando parte de una de las prácticas más comunes para el autocuidado de la salud en todos los hogares bolivianos. Este saber de medicina doméstica también ha sido influido a lo largo de los siglos por la presencia de la medicina europea u occidental, practicada y difundida por los contingentes de extranjeros que se asentaron en América desde el período colonial.

A inicios de los años 80 del siglo pasado, se generaron diversos estudios sobre las características de esta medicina autóctona en los que se confirma el uso de una gran diversidad de plantas medicinales, utilizadas tanto en el área rural como en las zonas urbanas del país. Para el año 2003, se habían documentado alrededor de 3 000 especies vegetales medicinales en uso por la población, lo que representa cerca del 13 % de la diversidad botánica del territorio boliviano.

Los representantes de la cultura kallawayaya, particularmente los que habitan la región de los Andes en el departamento de La Paz, han realizado varias publicaciones sobre el conocimiento de más de 900 diferentes especies de plantas medicinales, incluidas algunas que fueron introducidas en el territorio. Estos datos, si bien eran conocidos desde el siglo pasado, forman parte de la información que mi abuelo, B. M. Salcedo, siendo médico herbolario, me transmitió desde mi infancia a través de sus propios estudios y libros, incluso de su último, póstumo y no publicado: *Escritos de mis experiencias herbolarias*.

Entre los límites naturales de lo que también se conoce como el señorío kallawayaya, entre las cordilleras Carabaya y Apolobamba con sus míticos nevados que forman un escudo natural, existió una región donde los médicos indígenas, en los tiempos coloniales, se refugiaron para evitar su persecución. El área limítrofe del Alto Beni con el territorio de Brasil, también se convirtió en una zona de refugio de las poblaciones autóctonas teniendo los bosques que conforman la entrada a la Amazonía como única forma de acceso.

Esta cadena de glaciares configuraba espacios naturales cuya complementariedad e interacción biológica resultaron únicas. Hoy, toda esta región que abarca la cordillera de Apolobamba entre la cuenca del Lago Titicaca y las zonas bajas amazónicas, la convierte en una reserva natural de agua con gran actividad agrícola, óptima para la crianza de camélidos, conformando la frontera natural entre Bolivia y Perú, con elevaciones montañosas que alcanzan alturas de hasta 6 000 m s. n. m.

Desde finales del siglo XIX, observadores europeos advirtieron que, a lo largo de las sendas que conectaban a los habitantes de toda esa región con los poblados del altiplano, transitaban unos peculiares y perspicaces

viajeros, vestidos siempre con su característico poncho, que bajaban de las cordilleras a ofrecer sus servicios. Sobre ellos circulaban rumores misteriosos; algunos los consideraban sabios médicos antiguos o herbolarios itinerantes, dignos portadores de ancestrales conocimientos y herederos de los originales médicos incas.

En los textos actuales sobre este grupo, se describe la gran variedad de sistemas de medicina tradicional que practican. La riqueza y utilidad de los conocimientos de estos habitantes de los Andes con cultura kallawayaya, les ha valido el reconocimiento internacional de poseer un Patrimonio Intangible de la Humanidad, cuya difusión ha aportado mucho en el saber de otras culturas en la utilización de especies medicinales en toda esta región americana. Sus plantas se utilizan para diversos fines curativos que son clasificados como padecimientos físicos (enfermedades e infecciones), padecimientos emocionales (tristeza, melancolía, dolor del corazón) y padecimientos espirituales, con especies medicinales denominadas “maestras”. Para ser considerado honrosamente entre ellos, como un “médico itinerante de los Andes”, el terapeuta debe tener la pericia en al menos el uso de 1 000 plantas que ellos mismos cultivan o recogen en las más diversas latitudes de la zona, y clasifican para sus usos medicinales.

En cuanto al conocimiento sobre la producción de estos recursos, los kallawayaya se revelan grandes expertos en aspectos botánicos y agrícolas, ya que sus áreas de aprovisionamiento son extensas y muy variadas; conocen las plantas medicinales del altiplano, de la cordillera y de los “yungas” (nombre que reciben los valles cálidos en ambos lados de los Andes), así como de las zonas tropicales de la selva. Muchas de estas especies son conocidas en la costa peruana o chilena, en la pampa argentina y en las llanuras del Chaco.

Con estas plantas y sus aplicaciones terapéuticas, ha aumentado considerablemente el saber de la población boliviana actual para la elaboración de preparados herbales y se tiene amplio conocimiento de los lugares donde crecen las plantas. Se sabe también sobre el clima adecuado para su cultivo, el grado de humedad requerido, la posición del cultivo en relación con el viento y la luz solar, etc. Dentro de este saber tradicional, hoy considerado parte de la farmacopea vegetal boliviana, se incluyen formas de recolección y conservación de las especies medicinales, así como de la elaboración de múltiples preparaciones herbales tradicionales y de combinaciones entre especies medicinales. Es por todo esto que el conocimiento herbolario de la región que vengo describiendo fue reconocido por la UNESCO como patrimonio no solo del pueblo de Bolivia, sino de la humanidad en el informe: *Andean Cosmovision of the Kallawayaya-intangible heritage*. Culture Sector. UNESCO. 2008.

En mi país, el conocimiento sobre el uso de plantas medicinales ha sido transmitido verbalmente de generación en generación a lo largo de mucho tiempo. La difusión del conocimiento sobre la medicina tradicional herbolaria al resto de la población ocurrió por medio de las amas de casa, quienes ejercen el arte de curar con tal certeza que su trabajo equivale al de un buen profesional de la medicina. Tradicionalmente eran ellas quienes curaban y sanaban a todos los miembros de la familia. Esto fue también descrito por mi abuelo en su libro *Un herbolario de Chajaya devela sus secretos*, publicado en el año 1986 por la Editorial SEMPAS en La Paz, Bolivia.

Desde niña crecí en ese ambiente de estudio de la herbolaria, aprendiendo el uso de muchas especies medicinales para atender la salud, no solo la propia, sino también la de todos los miembros de mi familia. La presencia de mi abuelo, uno de los más grandes herbolarios que mi país ha tenido, fue fundamental para orientar mi vocación de servicio hacia el estudio científico de la eficacia de los medicamentos herbarios. La buena guía de mis padres, en especial de mi madre, me llevó por el camino de estudiar medicina, y ocuparme de explicar y difundir los preparados herbales fue una motivación más para el estudio exhaustivo del efecto farmacológico y la efectividad terapéutica que cada uno de ellos encierra.

Sin embargo, al cursar y concluir la carrera, noté con mucho pesar la resistencia y el desprecio de los médicos formados en las universidades hacia cualquier otra forma de pensar y manera de sanar que tenga nuestro propio pueblo. Esta situación me llevó a investigar aún más estos sistemas y sus diferentes conceptualizaciones de la salud y de la enfermedad, con la intención de llevar el conocimiento de la tradición popular a un nivel científico. Desde entonces, me ha interesado demostrar, dentro del marco metodológico experimental aceptado por la medicina científica, que existen otras formas de sanación con resultados evidentes y sostenidos en el tiempo, procedentes de la tradición popular.

Creo que esta es la única manera de rescatar el conocimiento ancestral e incluirlo, formando parte de la ciencia actual, para el bien de quienes son la verdadera motivación que seguir en el camino hipocrático: los pacientes.

Desde muy joven entendí que los procedimientos de sanación deben ser específicos para cada persona, ya que las formas de vivir, de pensar, de sentir y de enfermar también son individuales. Si bien la etiología médica puede ser la misma, los motivos que sustentan las manifestaciones de la enfermedad suelen ser muy diferentes en cada persona. En el camino encontré colegas que compartieron mi forma de pensar y de sentir y decidieron colaborar en el rescate de nuestras tradiciones herbolarias

para llevarlas a la ciencia a partir de estudios rigurosos, los que nos han permitido determinar y demostrar que estas “diferentes formas” de curar son favorables y seguras para nuestros pacientes.

A continuación, describo algunas actividades realizadas en el estudio de las plantas medicinales que ejemplifican nuestro quehacer.

## ***Hypericum perforatum***

A partir del año 2006 realizamos, junto con la Sociedad Boliviana de Neurología en su filial de La Paz, un ensayo clínico controlado, aleatorizado a doble ciego con una especie medicinal (*Hypericum perforatum*) usada tradicionalmente para el tratamiento de la depresión leve y moderada. Este ensayo clínico, llevado a cabo con la colaboración de un grupo de médicos neurólogos, comparó el efecto de dicho recurso tradicional herbolario con el del medicamento amitriptilina, usado en la medicina oficial para el manejo del mismo padecimiento. El estudio produjo mucha satisfacción en los especialistas, en los pacientes y en mi persona como promotora de la fitomedicina en mi país. Vivimos muchas experiencias valiosas durante este estudio clínico porque demostró la efectividad del extracto vegetal muy por encima de la de los fármacos de síntesis, con mínimos efectos colaterales (1 %) y un margen de seguridad y eficacia más adecuado para el tratamiento de este padecimiento tan prevalente en nuestro medio.

Durante la investigación clínica, recolectamos muchas experiencias de los pacientes del grupo de intervención y de sus familiares. Por ejemplo, una mujer comentó que su esposo, al despertar cada mañana con el canto de los pájaros, entraba en un estado de irritabilidad y enojo que le impedía trabajar y tener una vida normal; luego de 20 días de tratamiento con el extracto de *Hypericum perforatum*, el paciente disfrutaba del canto de los pájaros al despertarse, actitud que la esposa admiraba y le asombraba mucho. Entre risas, comentaba que hubiese querido conocer esta planta mucho tiempo atrás y no tener que haber vivido años de sufrimiento tratando de ayudar a resolver la permanente depresión, tristeza y mal humor de su esposo.

Dentro de otros descubrimientos que hicimos en el tratamiento de la depresión con esta misma especie vegetal, constatamos que, con solo 20 días de tratamiento, no existieron recaídas de los cuadros depresivos luego de más de un año de seguimiento clínico. Los indicadores de la depresión, según la escala de Hamilton, bajaron asombrosamente. Tampoco encontramos ningún efecto fototóxico o de cualquier otro tipo, como

han sido descritos en algunos reportes de la literatura internacional sobre fitomedicamentos. El estudio demoró un año y medio en su realización y dimos seguimiento a todos los pacientes que participaron; fue realizado en el Policlínico Central de la Caja Nacional de Salud y se convirtió en la punta de lanza para poder seguir investigando otros fitofármacos en el área de la neurología.

### ***Thymus vulgaris***

Esta planta la hemos utilizado para inducir inmunoprotección, dado su importante efecto en la prevención de la gripe estacional. Su efectividad resulta superior a la de la *Equinacea purpurea*, también usada en la prevención de las infecciones respiratorias. La metodología seguida consistió en un ensayo clínico controlado, aleatorizado a doble ciego y realizado en consultorios privados.

### ***Xanthium spinosum***

La especie está reportada en la medicina tradicional boliviana para el tratamiento de la dislipemia. Para valorar su eficacia, organizamos un ensayo clínico controlado, aleatorizado a doble ciego que se llevó a cabo, también, en el Policlínico Central de la Caja Nacional de Salud. Sin embargo, el estudio no mostró resultados estadísticamente significativos entre los grupos tratados con los procedimientos farmacológicos habituales.

### ***Erythroxylam coca***

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado a doble ciego para evaluar la eficacia de un fitofármaco elaborado a partir de esta especie medicinal para el manejo de la eritrocitosis de altura. El estudio mostró clara efectividad en todos los pacientes en términos de la disminución de la sintomatología, sin que se observaran cambios en los exámenes de sangre.

### ***Camelia sinensis***

Su valoración médica se llevó a cabo en el Hospital La Paz, como un ensayo clínico controlado a doble ciego con el fitomedicamento

elaborado a base de esta planta, y se aplicó en el tratamiento del acné (con etapas 0, II y III). El estudio demostró su alta efectividad en el control de esta patología, predominante en adolescentes, sin afectar la hidratación de la piel y evitando la formación de manchas posteriores a las erupciones acnéicas.

Tenemos en curso otros ensayos clínicos para el tratamiento de diferentes patologías con fitomedicamentos desarrollados a partir de las plantas medicinales de mayor uso por la población local, con la participación de las instituciones médicas nacionales que cada vez se interesan más en el tema.

A manera de conclusión, debo confirmar que el enfoque de dar una base científica a los conocimientos tradicionales y ampliar estos saberes ancestrales con los recursos científicos de nuestro tiempo, empieza a ser entendido por la medicina oficial como una importante contribución al bienestar de nuestra población y al crecimiento de la ciencia nacional.

La mejor ayuda que podamos brindar a los pacientes es respetar sus saberes y creencias, pero incorporando con ellos los recursos fitoterápicos que hemos desarrollado para proporcionar un bienestar más efectivo y sostenido en el tiempo, disminuyendo los efectos colaterales causados por otro tipo de fármacos de síntesis y que no siempre resuelven las necesidades de salud que enfrentamos.

Finalmente, considero que la integración de saberes dentro de la medicina nacional fortalecerá la salud de nuestros pueblos tanto en el tema de la prevención como en el tratamiento de las enfermedades prevalentes; pero hoy, sobre todo, es una estrategia que está abriendo una nueva puerta en la formación de los jóvenes médicos, quienes tendrán una visión integrativa de la medicina al conocer y aplicar opciones acordes con la riqueza cultural de su pueblo y sus recursos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Andean Cosmovision of the Kallawayá - intangible heritage. Culture Sector. UNESCO. 2008. <https://ich.unesco.org/en/RL/andean-cosmovision-of-the-kallawayá-00048> .
- (2) Calvo LM. Diversidad cultural y principales actores en el aprovechamiento de la biodiversidad. pp. 162-190. En: Ibsch, P.L. & G. Mérida (eds.). Biodiversidad: La Riqueza de Bolivia. Estado de Conocimiento y Conservación. Ministerio de Desarrollo Sostenible. Editorial FAN, Santa Cruz de la Sierra. 2003.

- (3) Girault L. Kallawaya, curanderos itinerantes de los Andes. Investigaciones sobre prácticas medicinales y mágicas. pp. 23-30. Edit. Orstom. Paris. 1987.
- (4) Loza-Balsa G. Enciclopedia de la medicina Aymara. Volumen I. OPS, OMS. La Paz. 1995.
- (5) Meyers R. Cuando el sol caminaba por la tierra. Editorial Plural. La Paz, Bolivia. 2002.
- (6) Misión Permanente de Bolivia ante la OEA. Secretaria Nacional de Turismo. 2008.
- (7) Montes de Oca I. Enciclopedia Geográfica de Bolivia, Editorial Atenea, La Paz Bolivia, 2005.
- (8) Salcedo BM. Un herbolario de Chajaya devela sus secretos. Editorial SEMPAS. La Paz, Bolivia 1986.
- (9) Salcedo BM. Escritos de mis experiencias herbolarias. Libro póstumo no publicado.
- (10) Salcedo RM, Censo de Médicos Tradicionales en Bolivia. Viceministerio de Medicina Tradicional e Interculturalidad. 2007.
- (11) Salcedo RM. Efectividad de *Hypericum perforatum* vs amitriptilina para el tratamiento de la depresión. Repositorio Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia. 2007.
- (12) Oblitas P. Cultura Callawaya 13 - 20. Editorial Talleres Gráficos Bolivianos. La Paz, Bolivia. 1963.
- (13) Vidaurre J, Paniagua N, Morales M. Etnobotánica en los Andes de Bolivia. Universidad Mayor de San Andrés. pp. 224-30. 2006.

# Evidencias científicas de cuatro productos cubanos para la salud obtenidos de fuentes naturales

*Vivian Molina, Sarahi Mendoza, Víctor González,  
Ambar Oyarzábal y Diadelis Remírez<sup>1\*</sup>*

Los compuestos orgánicos sintetizados por sistemas vivos con ciertas propiedades biodinámicas se conocen hoy como productos naturales. Sin embargo, ya sea de origen vegetal o animal, este tipo de recursos se han utilizado durante cientos de años para prevenir y curar enfermedades en todo el mundo.<sup>1</sup> En la actualidad, y como consecuencia del conocimiento científico alcanzado recientemente, resultan de gran importancia en el descubrimiento y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, con un rol cada vez mayor y más útil en el mantenimiento y mejora de la salud y el bienestar humanos.<sup>2</sup>

Por otra parte, hoy día es bien conocido que los factores genómicos y muchos otros del entorno externo en el que se da la vida, pueden alterar el equilibrio homeostático del cuerpo humano, provocándole con ello múltiples disfunciones y enfermedades. Entre estos se encuentran los que generan procesos antioxidantes y prooxidantes, resultado de los efectos causados por factores contaminantes atmosféricos (*smog*), radiaciones ambientales y muchos otros característicos de las difíciles condiciones ambientales en que se desenvuelve la sociedad moderna y que alteran el equilibrio fisiológico de la población, generando una condición prooxidante predominante.<sup>3, 4</sup>

Por lo tanto, es un reto para las instituciones de investigación en Salud Pública buscar terapias alternativas capaces de restablecer este equilibrio homeostático, sobre todo teniendo en cuenta que, con la extensión observada en la longevidad de la población, se ha incrementado la incidencia de enfermedades cuya etiología está asociada directamente al estrés oxidativo que sufre el cuerpo humano envejecido. Tal es el caso del aumento, en la población mayor, de las enfermedades cardiovasculares,

<sup>1\*</sup> Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana, Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, La Habana, Cuba.

los accidentes cerebrovasculares, la aterosclerosis, las lesiones por isquemia y reperfusión, las disfunciones gastrointestinales crónicas, la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna, la diabetes mellitus, la apnea obstructiva del sueño, el shock hemorrágico, la expresión génica alterada, la hipertensión, las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer, la artritis reumatoide y las cataratas, consecuencias típicas de una oxidación corporal exacerbada.<sup>5</sup> Es por ello que la promoción del uso continuo de agentes antioxidantes forma parte de una estrategia sanitaria para mantener un estilo de vida saludable y se ha ido convirtiendo en un enfoque de la terapéutica verdaderamente moderna. En este sentido, los alimentos funcionales o medicamentos obtenidos de plantas están siendo ampliamente utilizados en la prevención y tratamiento de diferentes enfermedades e impactando en la condición de salud y calidad de vida de la población en muchos países. Al mismo tiempo, estos recursos terapéuticos están libres de efectos secundarios importantes, lo que los hace seguros en su uso.<sup>6</sup>

Cuba es un país con una gran biodiversidad que va acompañada de una larga tradición en el uso de plantas medicinales basada en el conocimiento popular. El gobierno cubano creó el Programa Nacional de Medicina Tradicional y Complementaria como prioridad de la política sanitaria del Ministerio de Salud Pública; esta situación ha permitido que en los últimos años se hayan producido 10 nuevos medicamentos herbales oficialmente aprobados para su uso, lo que generó el desarrollo de varias formas de producción y de regulación de los medicamentos a base de plantas. En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la institución encargada de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de todos los medicamentos, y cuenta con un marco regulatorio específico para las medicinas elaboradas a base de hierbas. Algunas de las principales regulaciones son:

1. Regulación 28-2013. Requisitos para la autorización de medicamentos a base de plantas para uso humano.
2. Regulación 16-2003 (Anexo 3). Requisitos para las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Herbales.
3. Regulación 85-2016. Requisitos para obtener la licencia sanitaria para la fabricación y comercialización de medicamentos a base de hierbas.
4. Regulación 54-2012. Requisitos para las buenas prácticas de fabricación de medicamentos a base de plantas en un centro de producción local.

Algunos productos naturales se elaboran en instalaciones agrícolas de producción regional, mientras que otros se producen en instalaciones

industriales centralizadas más complejas. En Cuba, la investigación y el desarrollo de productos naturales ha ido ganando gran aceptación, por lo que constituye una opción terapéutica muy bien considerada por la población y los prescriptores facultativos.

En el Centro Nacional de Investigaciones Científicas de La Habana existe un grupo interdisciplinario de científicos para la detección, investigación científica, desarrollo tecnológico, producción y comercialización de los productos de origen natural. En este centro se han desarrollado varios productos nuevos con efectos antioxidantes y se han producido a escala industrial. Es el caso del policosanol, un producto natural registrado como fármaco hipolipemiante y comercializado desde hace más de 25 años. Otros como abexol, prevenox y palmex, fueron registrados como suplementos nutricionales, con efectos benéficos confirmados sobre la salud de la población.

A continuación, se describen los aspectos más relevantes de los estudios preclínicos y clínicos que sustentaron el uso de estos productos naturales cubanos.

## **Policosanol**

El policosanol es una mezcla de ocho alcoholes alifáticos de cadena larga purificados a partir de la cera de la caña de azúcar (*S. officinarum*), cuyo principal componente activo es 1-octacosanol (60 %-70 %), seguido por 1-hexacosanol (3,0 %-10,0 %), 1-triacontanol (10,0 %-15,0 %) y 1-dotriacontanol (5,0 %-10,0 %). También son componentes minoritarios importantes del producto otros alcoholes como: 1-tetracosanol, 1-heptacosanol, 1-nonacosanol y 1-tetratriacontanol.<sup>7</sup>

El policosanol fue registrado originalmente en Cuba en el año 1991 y utilizado en comprimidos de 5 mg. Posteriormente, se registró en forma de comprimidos de 10 mg y 20 mg en 1997 y 2000, respectivamente. El producto se prescribe como un fármaco eficaz reductor del colesterol y antiplaquetario. Las marcas comerciales del policosanol son: ateromixol® en Cuba y PPG®, Mercol® o Dupla® para otros países donde también está registrado y es utilizado.

### ***Estudios preclínicos***

El efecto reductor del colesterol del policosanol se estudió, originalmente, en conejos, perros y monos considerados normocolesterolémicos,

observándose la reducción de los niveles séricos del colesterol total (CT) y del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). El efecto observado fue dosis dependiente y sin modificar las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).<sup>8-10</sup> El efecto sobre los triglicéridos (TG) también fue detectado en cierto porcentaje de los casos, pero no siendo dependiente de la dosis utilizada.<sup>11</sup>

Por otro lado, el policosanol redujo significativamente el colesterol sérico y el LDL-C en conejos con hipercolesterolemia endógena, inducida por una dieta rica en caseína. El producto inhibió no solo la biosíntesis de colesterol hepático, sino también su biosíntesis en el tejido extrahepático.<sup>12, 13</sup> El mecanismo de acción que respalda el efecto reductor del colesterol observado *in vivo* parece estar mediado por una inhibición de la biosíntesis endógena del colesterol, mediante la modulación indirecta de la HMG-CoA reductasa y el aumento de la actividad del receptor hepático de unión a LDL.<sup>12-16</sup>

Hasta ese punto, la inhibición de la biosíntesis endógena del colesterol producida por el policosanol explica la reducción del colesterol total sérico observada tras su administración en diferentes especies animales. Sin embargo, se hizo necesario conocer sus efectos sobre la hipercolesterolemia de origen exógeno para estudiar su esperado efecto antiaterogénico. El producto no inhibió los niveles de colesterol sérico inducidos por una dieta aterogénica ni el contenido de colesterol en el hígado. Sin embargo, el mismo producto inhibió significativamente las lesiones ateroscleróticas de la aorta.<sup>17</sup>

Para corroborar el efecto antiaterosclerótico del policosanol, posteriormente se evaluó su efecto en animales con lesiones ateroscleróticas inducidas por lipofundina. Este efecto se asoció con una reducción de Apo B (marcador de LDL-C en tejidos) en las arterias y en la piel de monos con este tipo de lesiones.<sup>18-20</sup> Se ha descrito que la infiltración en la íntima vascular de monocitos-macrófagos es de gran importancia en el proceso de aterogénesis y aporta evidencia sobre el origen inflamatorio de esta enfermedad. La presencia de lípidos y macrófagos en la pared arterial con formación de células espumosas, es una característica destacada de la lesión aterosclerótica en el hombre y en diferentes especies animales. El policosanol redujo significativamente la formación de células espumosas en los granulomas de las ratas tratadas con el producto.<sup>21</sup>

Es importante señalar la función de la peroxidación lipídica en la aterosclerosis, por lo que se diseñó un estudio para evaluar los efectos del policosanol sobre la peroxidación lipídica en las ratas, midiendo los dienos conjugados y malondialdehído (MDA). La dosis única de policosanol no modificó la peroxidación lipídica, pero en cambio, su aplicación

durante un mes de tratamiento produjo una reducción notable de los niveles séricos de los peróxidos lipídicos, demostrando poseer propiedades antioxidantes.<sup>22, 23</sup>

Por otro lado, los tratamientos con hipolipemiantes reducen la tendencia a la agregación plaquetaria, condición que se observa con frecuencia en los pacientes afectados por hiperlipidemia. El policosanol inhibió significativamente la agregación plaquetaria inducida *ex vivo* por la adición de difosfato de adenosina (ADP) y por colágeno, respectivamente, al plasma rico en plaquetas de ratas. Los estudios *in vivo* con el mismo producto mostraron inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno intravascular en ratas y de mortalidad inducida por colágeno en ratones. En el mismo modelo animal, la combinación de policosanol con aspirina produjo un efecto sinérgico.<sup>24, 25</sup>

De acuerdo con los efectos antiplaquetarios observados con el uso de policosanol, se demostró que su eficacia en la reducción de la formación de trombos venosos y arteriales está asociada a una reducción de tromboxano A2 y al aumento de la prostaciclina (Pgl2) en sangre, sin afectar el tiempo de hemorragia y la actividad fibrinolítica. No obstante, la adición de policosanol al tratamiento con warfarina no incrementó su efecto sobre el sangrado.<sup>26-28</sup>

Según otros estudios realizados en ratas, los tratamientos con policosanol protegen de la isquemia cerebral mostrando un efecto sinérgico con la aspirina; también resulta útil contra la necrosis del miocardio, sustentado mediante la protección vascular que proporciona de las células endoteliales y por una reducción en la proliferación de células de la musculatura lisa arterial.<sup>29-33</sup>

Mediante estos estudios, el perfil farmacológico del policosanol se fue caracterizando como el de un fármaco hipocolesterolémico que produce, en forma concomitante, efectos antitrombóticos y antiisquémicos asociados a efectos antiplaquetarios y protectores vasculares, lo que refuerza su propiedad antiaterosclerótica.

También se han realizado estudios de farmacocinética con el octacosanol, componente principal del policosanol, y que muestran una rápida absorción a niveles plasmáticos máximos entre 30 minutos y 2 horas después de la administración oral a animales y humanos. Los valores de la vida media plasmática terminal ( $t_{1/2}$ ) oscilan entre 36 y 74 horas, seguidos de una eliminación lenta por excreción fecal como vía principal, ya que la excreción urinaria resultó insignificante.<sup>34</sup>

Finalmente, no existen efectos tóxicos relacionados con la administración del policosanol según lo confirmado por estudios toxicológicos generales y particulares realizados en diferentes especies animales.<sup>35-37</sup>

## **Estudios clínicos**

El policosanol (en dosis de 5, 10 y 20 mg/día) administrado durante períodos cortos y largos a sujetos normales y a pacientes con hipercolesterolemia tipo II, disminuye significativamente el CT y el LDL-C séricos, mientras que incrementa los niveles de HDL-C, sin modificar los de TG. Dichos efectos persistieron después de su administración durante 1 a 2 años. Las proporciones de LDL-C/HDL-C y CT/HDL-C se redujeron en todos los casos y fueron persistentes.<sup>38-41</sup>

Por otro lado, el policosanol también fue eficaz para reducir los niveles séricos de CT y LDL-C y aumentar el HDL-C en poblaciones especiales, como son los pacientes con diabetes tipo 2, las mujeres posmenopáusicas con HC tipo II y los hipercolesterolémicos de edad avanzada, en los que el medicamento disminuyó eficazmente las proporciones de CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C mientras que los niveles de TG en suero no cambiaron.<sup>42-44</sup>

Además, en los ensayos clínicos se corroboraron los efectos benéficos del producto como antioxidante, antiplaquetario y sobre el ictus isquémico. El buen perfil de seguridad y tolerabilidad del policosanol representa su gran ventaja respecto a otros tratamientos farmacológicos como los realizados con estatinas.<sup>45-47</sup>

Todos los estudios clínicos aquí resumidos fueron realizados bajo las buenas prácticas clínicas, siendo verificadas por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Cuba.

En conclusión, los estudios realizados demuestran que el policosanol es un fármaco de origen vegetal con propiedades muy útiles para reducir el colesterol en sangre y el LDL-C, al tiempo que aumenta las concentraciones de HDL-C, una condición que le aporta un valor complementario como antiaterogénico. Estas propiedades, junto con las acciones antioxidantes, antiagregantes y protectoras endoteliales del fármaco, le confieren una acción antiaterosclerótica integral a la vez que es seguro y bien tolerado durante su uso.

## **Abexol®**

Abexol® es la marca registrada de un producto obtenido a partir de una mezcla de alcoholes alifáticos de cadena muy larga purificados a partir de la cera de abeja (*A. mellifera*). Este producto se comercializa en Cuba como un complemento nutricional y en otros países como alimento funcional o medicina alternativa. Su ingrediente activo, denominado D-002, es una mezcla de seis alcoholes grasos, cuyo componente principal es

1-triacontanol (25 %-35 %) seguido por 1-hexacosanol (7 %-20 %), 1-octacosanol (12 %-20 %), 1-tetracosanol (6 %-15 %), 1-dotriacontanol (18 %-25 %) y 1-tetracontanol ( $\leq 7,5$  %)<sup>48</sup>

## ***Estudios preclínicos***

Los efectos antioxidantes del D-002 se demostraron experimentalmente en el plasma, el hígado y el cerebro de las ratas de laboratorio, donde fue capaz de reducir la peroxidación de lípidos y la oxidación de proteínas y aumentó la actividad de las enzimas antioxidantes.<sup>49</sup>

Los efectos gastro-protectores de D-002 se demostraron en modelos de úlceras gástricas inducidas en ratas por etanol, estrés, aspirina, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, ligadura del píloro, ácido acético e isquemia por reperfusión.<sup>49, 50</sup> Estos efectos se han asociado al mecanismo citoprotector multifactorial que implica mejorar la calidad y aumento de la secreción de moco gástrico y su acción antioxidante sobre la mucosa gástrica;<sup>49</sup> estos efectos son dependientes de las prostaglandinas (PG) a medida que aumenta la concentración de PGE2 en la mucosa gástrica.<sup>51</sup> Los efectos antioxidantes del D-002 son mediados por la acción de eliminación de los radicales hidroxilos y por estimulación de la actividad de las enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) en la mucosa gástrica.<sup>49</sup> Además, la úlcera duodenal, la esofagitis y la colitis ulcerosa inducidas experimentalmente en ratas mejoraron con la administración oral de D-002.<sup>49, 52, 53</sup> Por otro lado, los efectos antiinflamatorios del D-002 se evidenciaron *in vitro* e *in vivo*. Así, la inhibición *in vitro* de las actividades de 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa tipo 2 resultó ser el mecanismo que sostiene la acción antiinflamatoria *in vivo* del producto D-002, tanto en la inflamación aguda (pleuresía por carragenina, edema inducido por xileno en la oreja de los ratones), como crónica (inducidos por algodón). El producto resultó ser también eficaz en la reducción de la osteoartritis (OA) inducida por formaldehído y yodo acetato monosódico en ratas.<sup>49</sup> No se demostró toxicidad relacionada con el tratamiento en los ensayos de toxicología generales ni especial.<sup>54, 55</sup>

## ***Estudios clínicos***

Los ensayos clínicos corroboraron los efectos antioxidantes, gastro-protector y antiinflamatorio del D-002, así como su excelente perfil de seguridad. Los efectos antioxidantes se demostraron en voluntarios sanos,

sujetos de edad media y avanzada. El D-002 (50 mg/día) administrado durante 8 semanas a voluntarios sanos, redujo los marcadores plasmáticos de oxidación de lípidos [malondialdehído (MDA), hidroxi peróxidos totales (TH)] y las proteínas [grupos carbonilo (CG)] tan eficazmente como el extracto de semilla de uva (85 mg de proantocianidina/día) y ambos tratamientos fueron bien tolerados. Además, el D-002 (50 mg/día) administrado durante 12 semanas a sujetos de edad media y avanzada, redujo significativamente el MDA y los TH plasmáticos y aumentó el estado antioxidante total en plasma (PTAS) en comparación con el valor inicial y el placebo. Se evidenciaron efectos protectores en sujetos con síntomas gastrointestinales. D-002 (100 mg/día) administrado a corto plazo (8 semanas) a pacientes con síntomas gástricos, mejoró los síntomas evaluados mediante la Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales (GSRs) ya que redujo la puntuación general de la GSRs y la acidez estomacal, la regurgitación, la distensión abdominal y la flatulencia en comparación con el placebo.<sup>49</sup>

Por otro lado, en paralelo se demostraron efectos antioxidantes y gastroprotectores del D-002 en sujetos con molestias gastrointestinales. El D-002 (100 mg/día) administrado durante 24 semanas redujo significativamente la GSRs en comparación con el placebo, mientras que la ingesta de antiácidos con D-002 fue menos frecuente que con el placebo. D-002 disminuyó persistentemente en plasma las concentraciones de TH, MDA y grupos sulfhidrilo (SH), mientras que aumentó el PTAS. Además, un estudio abierto realizado en 1 825 sujetos tratados con D-002 (50-150 mg/día) en tratamientos de 15 días a 6 años de duración, demostró que D-002 mejora la percepción general de la salud y los síntomas gastrointestinales más habituales como son: acidez estomacal, astenia, debilidad general y los síntomas en huesos y articulaciones, siendo muy bien tolerado.<sup>49</sup>

Teniendo en cuenta que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos constituye una causa importante de úlcera gástrica, se evaluó el D-002 en sujetos con OA que consumían piroxicam, en los que el D-002 (40 y 100 mg/día) durante 2 semanas disminuyó los efectos adversos gastrointestinales, específicamente la acidez estomacal. Además, el D-002 (200 mg/día) durante 4 semanas administrado por vía oral a los pacientes, fue eficaz para curar y aliviar los síntomas de las úlceras duodenales.<sup>49, 56</sup>

Se demostraron efectos antiinflamatorios de D-002 en pacientes con OA. Al respecto, se realizaron varios estudios en pacientes con OA con el fin de evaluar si el D-002 mejora los síntomas asociados a esta enfermedad. Luego, D-002 (50 mg/día) durante 8 semanas produjo una reducción significativa en la puntuación del Índice de Osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC), al tiempo

que redujo el dolor, la rigidez de las articulaciones, las puntuaciones de actividad física y el uso de otros medicamentos analgésicos. Además, D-002 (50-100 mg/día) administrado durante 6 semanas mejoró los síntomas artríticos medidos como WOMAC y las puntuaciones de la Escala Visual Analógica (VAS).<sup>49</sup>

A los sujetos con síntomas de OA se les administraron por vía oral cápsulas de mejillón de labios verdes (GME) (50 mg del extracto/cápsula) + placebo o tabletas de D-002 (50 mg) durante 6 semanas. Las cápsulas de GME han sido útiles para controlar la OA. Ambos tratamientos redujeron significativamente la puntuación total de WOMAC, las subpuntuaciones de dolor y la función física de WOMAC y la puntuación de VAS respecto a la línea de base. No obstante, los valores alcanzados con GME + D-002 fueron más bajos que con GME + placebo, por lo que GME + D-002 disminuyó significativamente la puntuación total de WOMAC, las puntuaciones de WOMAC de dolor y función física y la puntuación de VAS en comparación con GME + placebo. Entonces, D-002 (50 mg/día) coadministrado con GME durante 6 semanas, mejoró la eficacia de GME para aliviar los síntomas artríticos. El estudio comparativo de D-002 (50 mg/día) Vs. condroitina más glucosamina (GS/SC) (375/300 mg/día) en sujetos con síntomas de OA, durante 12 semanas, reveló que ambos tratamientos redujeron significativamente la puntuación total WOMAC, la puntuación VAS y las puntuaciones de dolor, rigidez articular y función física frente al valor inicial. D-002 fue comparable a GS/SC para aliviar los síntomas de la OA.<sup>57, 58</sup>

Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que Abexol® es un complemento nutricional de origen natural con propiedades antioxidantes que además induce gastroprotección y posee acción antiinflamatoria, por lo que resulta muy útil para mejorar los síntomas gastrointestinales habituales, así como para el manejo de enfermedades crónicas inflamatorias como la OA.

## **Prevenox®**

Prevenox®, es un complemento nutricional registrado en Cuba en 2004. El ingrediente activo es una mezcla de ácidos grasos saturados de cadena larga (de 24 a 36 átomos de carbono) obtenidos de cera de caña de azúcar (*S. officinarum*). El ácido octacosanoico es el ácido más abundante (20 %-40 %) en la mezcla, seguido de los ácidos triacontanoico (12 %-25%), dotriacontanoico (5 %-15 %) y tetratriacontanoico (5 %-18 %), mientras que otros ácidos están presentes en concentraciones

más bajas en la misma mezcla, como tetracosanoico ( $\leq 1,5\%$ ), pentacosanoico ( $\leq 1,5\%$ ), hexacosanoico ( $0,3\%-5\%$ ), heptacosanoico ( $0,3\%-5\%$ ), nonacosanoico ( $1\%-3\%$ ), tritriacontanoico ( $0,5\%-5\%$ ), ácidos hentriacontanoico ( $0,5\%-2\%$ ), pentatriacontanoico ( $0,3\%-1,5\%$ ) y hexatriacontanoico ( $1\%-8\%$ ).<sup>59</sup>

## ***Estudios preclínicos***

El ingrediente activo de Prevenox<sup>®</sup>, en adelante denominado D-003 como fue identificado en la investigación, ejerce efectos antioxidantes y beneficiosos para los huesos en los modelos experimentales utilizados. Los efectos antioxidantes del D-003 se demostraron en ratas. El tratamiento oral durante 3 semanas redujo la peroxidación lipídica de las lipoproteínas plasmáticas y redujo la peroxidación lipídica inducida por paracetamol en el hígado, acompañado de la estimulación de las actividades de las enzimas del sistema de defensa antioxidante (catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa).<sup>60, 61</sup>

Los efectos del D-003 en los huesos se evaluaron en modelos experimentales de osteoporosis. D-003 administrado por vía oral a ratas previno la osteoporosis inducida por ovariectomía y por prednisolona, respectivamente, lo que se asoció con un aumento significativo de la apoptosis de los osteoclastos y con una reducción significativa de la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos. Además, D-003 previno la osteonecrosis inducida por lipopolisacáridos.<sup>62-64</sup>

De acuerdo con otras evidencias experimentales, se evaluaron los efectos del D-003 sobre la OA inducida por formaldehído y yodo acetato monosódico, ya que los huesos están incluidos en el sistema osteoarticular. D-003 administrado por vía oral a ratas inhibió significativamente los incrementos en el tamaño de la pata y el tobillo inducidos por el formaldehído, mientras que redujo la lesión del cartílago y la inflamación inducida por el yodo acetato monosódico.<sup>65, 66</sup>

Por otro lado, además de los beneficios sobre los huesos, el D-003 tiene efectos reductores del colesterol y antiplaquetarios, lo que representó un beneficio mayor, dada la estrecha relación entre la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares.

Luego, el D-003 administrado por vía oral durante 30 días redujo significativamente los valores de colesterol total y LDL-C y aumentó los niveles de HDL-C en conejos con colesterol normal en sangre e hipercolesterolemia endógena, respectivamente, mediante una inhibición de la biosíntesis de colesterol por la regulación de la actividad de HMG-CoA reductasa.

Al mismo tiempo, D-003 exhibió efectos antiplaquetarios y antitrombóticos en los modelos animales. Se ha demostrado la carencia de toxicidad del D-003 en estudios de toxicidad general y especial.<sup>67-74</sup>

## **Estudios clínicos**

Los efectos antioxidantes y beneficiosos para los huesos del D-003 se han confirmado en los ensayos clínicos, así como su excelente perfil de seguridad. D-003 (5 y 10 mg/día) administrado por vía oral durante 8 semanas ejerció efectos antioxidantes en voluntarios sanos y en ancianos, asociado a un aumento de PTAS, con efectos favorables concomitantes sobre el perfil lipídico, reduciendo los valores de LDL-C sérico y el colesterol total con aumento de HDL-C. Los efectos sobre los triglicéridos fueron modestos e inconsistentes.<sup>75, 76</sup>

El tratamiento a corto plazo (3 meses) con D-003 (10 mg/día) mejoró la calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas con un riesgo moderado a alto de osteoporosis. Esto fue evaluado mediante el cuestionario *Quality of Life European Foundation for Osteoporosis* (QUALEFFO). La puntuación total y las puntuaciones de dolor, actividad física y percepción de la salud se redujeron después del tratamiento, mientras que otras puntuaciones (funciones sociales y mentales) no se vieron afectadas por el tratamiento. Después de 6 meses de tratamiento, se observó una reducción de los marcadores séricos de resorción ósea en mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea (DMO), mientras que, después de 3 años de tratamiento, también se observó un aumento de la DMO de la columna lumbar. Esto significa que los beneficios no solo se mantienen, sino que aumentan con el tiempo de tratamiento.<sup>77, 78</sup>

El tratamiento con D-003 (10 mg/día) durante 6 semanas mejoró los síntomas de OA evaluados por el WOMAC y por una EAV para el dolor. Curiosamente, el tratamiento combinado con D-002 (50 mg/día) y D-003 (10 mg/día) durante 6 semanas, mejoró los síntomas de OA mejor que las respectivas monoterapias.<sup>79, 80</sup>

Los efectos reductores del colesterol sérico y los efectos antiplaquetarios del D-003 también se corroboraron en ensayos clínicos. En tal sentido, el tratamiento (5, 25 y 50 mg/día) durante 30 días redujo de forma significativa y reversible los niveles séricos de LDL-C y TC y aumentó significativamente los niveles séricos de HDL-C. El efecto sobre la agregación plaquetaria se corroboró en voluntarios sanos y en poblaciones especiales como pacientes con hipercolesterolemia tipo II y Diabetes Mellitus. Los efectos antiplaquetarios se asociaron con una reducción

del tromboxano B2 (TxB2) y un aumento de los niveles séricos de prostaciclina (Pgl2). En todos los ensayos clínicos, el D-003 fue seguro y bien tolerado.<sup>81-85</sup>

Según las evidencias descritas, Prevenox® es un complemento nutricional con efectos antioxidantes y efectos beneficiosos sobre huesos y articulaciones que también actúa sobre otros factores de riesgo vascular. Por este motivo, se recomienda su uso como estilo de vida saludable para las personas mayores que pueden presentar múltiples factores de riesgo, principalmente para las mujeres.

## **Palmex®**

Palmex® es la marca registrada de una cápsula de gel suave, comercializada como suplemento nutricional en Cuba, que contiene 320 mg de una mezcla natural de ácidos grasos de cadena media libres purificados de frutos de palma real (*R. regia*). El ingrediente activo de este producto, denominado D-004 como código de investigación, contiene principalmente ácidos oleico (15 %-60 %), láurico (10 %-40 %), mirístico (4 %-15 %) y palmítico (7 %-30 %), mientras que los ácidos caprílico (< 3 %), cáprico (< 3 %), esteárico (0,1 %-5 %) y palmitoleico (< 5 %) se encuentran en una proporción menor.<sup>86</sup>

## ***Estudios preclínicos***

D-004 presenta efectos antioxidantes y beneficiosos sobre la hiperplasia prostática benigna (HPB). Los efectos antioxidantes del D-004 se demostraron en ensayos *in vitro* y *ex vivo*. La adición *in vitro* de D-004 (0,9-1000 µg/ml) inhibió la peroxidación de lípidos inducida por hierro en microsomas de cerebro e hígado nativos, mientras que la administración oral de D-004 a ratas durante 14 días inhibió la peroxidación de lípidos *ex vivo* y la oxidación de proteínas medidos como la generación de MDA y grupos carbonilo, respectivamente, en tejido prostático de ratas normales y de ratas con hiperplasia prostática inducida.<sup>87, 88</sup>

Se demostraron beneficios sobre la hiperplasia de próstata en roedores. D-004 administrado por vía oral durante 14 días previno significativamente el agrandamiento de la próstata inducido por testosterona en roedores intactos y castrados (ratones y ratas), mientras que la persistencia de los efectos de D-004 se verificó a los 60 días de tratamiento en ratas. Este efecto se asoció a una inhibición no competitiva de D-004 sobre la

actividad de la enzima 5-reductasa en el tejido prostático, actuando así sobre el componente estático de la HPB: el crecimiento de la próstata.<sup>89-91</sup>

Por otro lado, el D-004 también antagoniza las respuestas *in vivo* e *in vitro* mediadas por los receptores 1-adrenérgicos de próstata (ADR- $\alpha$ 1), con una respuesta leve a moderada sobre los receptores adrenérgicos vasculares, lo que sugiere un bajo riesgo potencial de inducir hipotensión ortostática, por ende, actuando sobre el componente dinámico de la hiperplasia benigna de próstata: el tono del músculo liso de la próstata. Por tanto, D-004 actúa sobre los componentes estáticos y dinámicos de la HPB.<sup>92</sup> La terapia combinada de D-004 con inhibidores clásicos de la 5 $\alpha$ -reductasa (finasterida) o con bloqueadores de ADR- $\alpha$ 1 (tamsulosina) mostró una interacción aditiva más que sinérgica en ambos casos. Además, el D-004 ejerce un efecto antiinflamatorio que podría considerarse un beneficio concomitante teniendo en cuenta la implicación de la inflamación en la etiología de la hiperplasia. No se evidenció toxicidad relacionada con el tratamiento con D-004 en estudios de toxicología general y especial.<sup>93-97</sup>

## **Estudios clínicos**

Los efectos antioxidantes del D-004 se demostraron en voluntarios sanos. El tratamiento con cápsulas blandas (320 mg/día) durante seis semanas redujo significativamente la peroxidación lipídica, medida como niveles plasmáticos de MDA y TH; reducción de la oxidación de proteínas, medida como grupos SH; mientras que aumentaron PTAS. Un segundo estudio comparó los efectos antioxidantes de D-004 (320 mg/día) con *Saw palmetto* (320 mg/día), administrado durante dos meses. Ambos tratamientos produjeron efectos antioxidantes similares: reducción de los niveles plasmáticos de MDA, TH, grupos SH y aumento de la actividad de catalasa, enzima antioxidante endógena y PTAS.<sup>98, 99</sup>

La primera evidencia del efecto de D-004 en pacientes con HPB confirmó los efectos antioxidantes previamente demostrados en voluntarios sanos. Un estudio comparativo de dos meses con *Saw palmetto* también mostró efectos antioxidantes similares de D-004 y *Saw palmetto* en esta población: reducción de los niveles plasmáticos de MDA y grupos carbonilo, y aumento de la actividad catalasa. En paralelo, ambos tratamientos redujeron de manera significativa y similar los síntomas clínicos evaluados a través de la escala de puntuación de la encuesta de síntomas de próstata (IPSS) con porcentajes de reducción similares. Este primer estudio en pacientes demostró la utilidad potencial del D-004 en el tratamiento

de los síntomas del tracto bajo urinario (STBU) con un beneficio concomitante debido a su efecto antioxidante. Posteriormente, nuevos estudios clínicos confirmaron los resultados anteriores. D-004 (320 mg/día) fue tan eficaz como *Saw palmetto* (320 mg/día) reduciendo la puntuación de síntomas IPSS después de 4 meses de tratamiento, mientras que otro estudio comparativo de 6 meses mostró que ambos tratamientos redujeron de manera similar las puntuaciones IPSS, sin diferencias significativas entre grupos. Aunque el tamaño medio de la próstata se redujo en ambos grupos, solo alcanzó significación estadística con D-004, mientras que el volumen residual posmiccional se redujo de forma significativa y similar en ambos grupos.<sup>100-102</sup>

Los efectos de D-004 (320 mg/día) se compararon con los de Terazosin (5 mg/día) en un estudio de 6 meses realizado en pacientes con HPB. D-004 y Terazosin redujeron significativamente las puntuaciones IPSS, siendo D-004 más eficaz.<sup>103</sup> Hasta el momento, en todos los ensayos clínicos presentados, D-004 fue seguro y bien tolerado de manera similar a la palma enana americana, pero con mejor tolerabilidad con respecto a Terazosin.

Un estudio de seguimiento de 12 meses en condiciones de práctica clínica habitual mostró la excelente tolerabilidad del D-004, ya que solo dos pacientes, de los 100 incluidos en la evaluación, informaron eventos adversos (flatulencia y eructos), clasificados como leves y tratamiento relacionado de acuerdo con el análisis de causalidad. Además, se corroboraron los efectos sobre la reducción significativa de la puntuación IPSS y la mejora de los STBU. Este estudio confirmó la persistencia de los efectos después de 1 año de tratamiento, demostrando también que D-004 es seguro y bien tolerado en el uso a largo plazo.<sup>104</sup>

En resumen, los estudios preclínicos y clínicos mostraron que Palmex® es un suplemento nutricional efectivo en el tratamiento de la HPB, al actuar sobre el componente hormonal (actividad enzimática de la 5 $\alpha$ -reductasa) y no-hormonal (ADR- $\alpha$ 1) de la enfermedad, lo cual unido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios ejerce un beneficio sobre la salud de la próstata a través de un mecanismo multifactorial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Newman DJ, Cragg GM. (2007). Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *Journal of natural products*. 70(3): 461-477.
- (2) Sidra Jabeena, Muhammad Asif Hanifa, Muhammad Mumtaz Khanb and Rashad Waseem Khan Qadri. Natural products sources and their

- active compounds on disease prevention: A Review. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 6(2014):76-83
- (3) Guichardant M, Lagarde M. Analysis of biomarkers from lipid peroxidation: A comparative study *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2009; 111: 75–82.
  - (4) Gabriele Pizzino, Natasha Irrera, Mariapaola Cucinotta, Giovanni Pallio, Federica Mannino, Vincenzo Arcoraci, Francesco Squadrito, Domenica Altavilla, and Alessandra Bitto. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017, Article ID 8416763, 13 pages <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
  - (5) Ilaria Liguori, Gennaro Russo, Francesco Curcio, Giulia Bulli, Luisa Aran, David Della-Morte, Gaetano Gargiulo, Gianluca Testa, Francesco Cacciatore, Domenico Bonaduce, and Pasquale Abete<sup>1</sup> Oxidative stress, aging, and diseases *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 757–772.
  - (6) Suhaila Mohamed. Antioxidants as Functional Foods in Health and Diseases. *Austin J Nutri Food Sci - Volume 3 Issue 3- 2015*
  - (7) Laguna A, Magraner J, Carbajal D, Arruzazabala ML, Mas R, García M. A mixture of higher primary aliphatic alcohols, its obtention from sugar cane wax and its pharmacological uses. U.S. Patent 5663156, 1997.
  - (8) Arruzazabala ML, Carbajal D, Ma´s R, Molina V, Valdes S, Laguna A. Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits. *Biol Res* 1994; 27:205–208.
  - (9) Arruzazabala ML, Carbajal D, Mas R, Castano G, Sotolongo V, Mesa R. Efecto del ateromixol (PPG) sobre los niveles de colesterol séricos en perros beagle. *Rev CNIC Cien Biol* 1991; 22:60–63.
  - (10) Rodríguez-Echenique C, Mesa R, Más R, Noa M, Menéndez R, González RM, Amor AM, Fraga V, Sotolongo V, Laguna A. Effects of policosanol chronically administered in male monkeys (*Macaca arctoides*). *Food Chem Toxicol.* 1994; 32(6):565-75.
  - (11) Menendez R, Marrero D, Mas R, Fernandez I, Gonzalez L and Gonzalez RM. In Vitro and in Vivo Study of Octacosanol Metabolism. *Archives of Medical Research* 36 (2005) 113–119.
  - (12) Menéndez R, Arruzazabala ML, Más R, del Río A, Amor AM, González RM, Carbajal D, Fraga V, Molina V, Illnait J. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. *Brit J Nutr* 1997, 77:923-932.
  - (13) Menéndez R, Fernández I, del Río A, González RM, Fraga V, Amor AM, Más R. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. *Biol Res* 1994, 27:199-203.

- (14) Menéndez R, Fraga V, Sotolongo V, Amor AM, del Río A, González RM, Jiménez S, Más R. Efecto de la administración oral del policosanol sobre el metabolismo lipídico de ratas normocolesterolémicas. *Rev Mex Cien Farm* 1993, 24:16-18.
- (15) Menéndez R, Amor AM, González RM, Fraga V, Más R. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. *Biol Res* 1996, 29: 53-257.
- (16) Menéndez R, Amor A, Rodeiro I, González RM, Acosta P, Alfonso J, Mas R. Policosanol modulates HMGCoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch Med Res*. 2001, 32:8-12.
- (17) Arruzazabala ML, Noa M, Menéndez R, Más R, Carbajal D, Valdés S, Molina V. Protective effects of policosanol on atherosclerosis lesions in rabbits with exogenous hypercholesterolemia. *Braz J Med Biol Res* 2000, 33:835-840.
- (18) Noa M, Más R, de la Rosa MC, Magraner J. Effect of policosanol on lipofundin-induced atherosclerotic lesions in rats. *J Pharm Pharmacol* 1995, 47:289-291.
- (19) Noa M, Más R, Mesa R. Effect of policosanol on intimal thickening in rabbit cuffed carotid artery. *Intern J Cardiol* 1998, 67:125-132.
- (20) Noa, M, Mas R. Protective effect of policosanol on atherosclerotic plaque on aortas in monkeys. *Arch Med Res* 2005, 36(5):441-7
- (21) Noa M, de la Rosa MC, Más R. Effect of policosanol on foam cell formation in carrageenan-induced granulomas in rats. *J Pharm Pharmacol* 1996, 48:306-309.
- (22) Fraga V, Menéndez R, Amor AM, González RM, Jiménez S, Más R. Effect of policosanol on in vitro and in vivo rat liver microsomal lipid peroxidation. *Arch Med Res* 1997, 28(3):355-360.
- (23) Menéndez R, Fraga V, Amor AM, González RM, Más R. Oral administration of policosanol inhibits in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. *Physiol Beh* 1999, 67(1):1-7.
- (24) Arruzazabala ML, Carbajal D, Más R, García M, Fraga V. Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. *Thromb Res* 1993, 69:321-327.
- (25) Arruzazabala ML, Carbajal D, Molina V, Valdés S, Más R, García M. Estudio farmacológico de la interacción entre el policosanol y la aspirina en animales de experimentación. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 1992, 5:17-20.
- (26) Carbajal D, Arruzazabala ML, Más R, Molina V and Valdés S. Effect of policosanol on experimental thrombosis models. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 1994, 50: 49-251.

- (27) Arruzazabala ML, Molina V, Carbajal D, Valdés S, Más R. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane A2. *Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids* 1993, 49:695-697.
- (28) Carbajal D, Arruzazabala ML, Valdés S, Más R. Interaction policosanol-warfarin on bleeding time and thrombosis in rats. *Pharmacol Res* 1998, 38(2):89-91.
- (29) Molina V, Arruzazabala ML, Carbajal D, Valdés S, Noa M, Más R, Fraga V, Menéndez R. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils. *Brazil J Med Biol Res* 1999, 32:1269-1276.
- (30) Molina V, Ravelo Y, Noa M, Mas R, Valle M, Pérez Y, Oyarzábal O, Mendoza N, Jiménez S, Sánchez J. Comparison of policosanol and grape seed extract on global cerebral isquemia in Mongolian gerbils. *Lat. Am. J. Pharm.* 2013; 32 (1): 113-9.
- (31) Carbajal D, Arruzazabala ML, Molina V, Magraner J, Más R. Efecto del policosanol y su interacción con aspirina en modelos de isquemia cerebral. *Arch Venezol Farmacol Terap* 1993, 12:42-44.
- (32) Noa M, Herrera M, Magraner J, Más R. Effect of policosanol on isoprenaline-induced myocardial necrosis in rats. *J Pharm Pharmacol* 1994, 46:282-285.
- (33) Noa M, Más R, Mesa AR. Effect of policosanol in circulating endothelial cells in experimental models in Sprague Dawley rats and in rabbits. *J Pharm Pharmacol* 1997, 49:999-1002.
- (34) Menéndez R, Sotolongo V, Fraga V, et al: Niveles plasmáticos y excreción de la radiactividad total en voluntarios sanos tras la administración oral de octacosanol-3H. *Rev CENIC Cien Biol* 1996, 27: 32-35.
- (35) Alemán CL, Más R, Hernández C, Rodeiro I, Noa M, Menéndez R, González RM, Amor A, Sotolongo V, Fraga V, Capote A; Jiménez S. Acute, Subchronic and Chronic toxicity of policosanol in rats. *Toxicol Lett* 1992, 2(Suppl):248.
- (36) Alemán C, Noa M, Cerejido E, Hernández C, Rodeiro I, Más R, Briñis F. Carcinogenicity of policosanol in mice: A 18 month study. *Fd. Chem Toxic.* 1995, 33(7):573-578.
- (37) Rodríguez MD, García H. Teratogenic and reproductive studies of policosanol in the rat and rabbit. *Terato Carcinog Mutag* 1994, 14:107-113.
- (38) Hernández F., Illnait J., Más R., et al. Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. *Curr Ther Res*, 1992, 51: 568-575.

- (39) Aneiros E, Más R, Calderón B et al: Effect of policosanol in lowering-cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1995, 56: 176-182.
- (40) Pons P, Rodríguez M, Más R, et al: One-year efficacy and safety of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1994, 55: 1 084-1092.
- (41) Canetti M, Morera M, Illnait J, et al: A two year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II *Int J Clin Pharmacol Res* 1995, XV: 159-165
- (42) Torres O, Agramonte AJ, Illnait J, et al: Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. *Diabetes Care* 1995, 18: 393-397.
- (43) Castaño G, Más R, Fernández L et al: Effect of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. *Gynecol Endocrinol* 2000, 13: 187-195.
- (44) Pons P, Jiménez A, Rodríguez M, et al: Effects of policosanol in elderly hypercholesterolemic patients. *Curr Ther Res* 1993, 53: 265-269.
- (45) Menéndez R, Más R, Amor AM, González RM, Fernández JC, Rodeiro I, Zayas M, Jiménez S. Effects of policosanol treatment on the susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 50:255-262.
- (46) Arruzazabala ML, Más R, Molina V, Carbajal D, Mendoza S, Fernández L, Valdés S. Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients. *Int J Tiss React* 1998, 20:119-124.
- (47) Sánchez J, Illnait J, Mas R, Perez Y, Mendoza S, Cabrera L, Fernández L, Mesa M, Fernández JC, Oyarzabal A, Molina V, Jimenez S, Reyes P. Effects of policosanol plus aspirin therapy on the neurological recovery and plasma oxidative markers of patients with ischemic stroke. *IOSRPHR* 2013; 3(4): 31-40.
- (48) Magraner J, Laguna a, Mas R, Arruzazabala ML, Carbajal D, Molina V, Valdés S, Diaz M. Natural mixture composed of higher primary aliphatic alcohols obtained from bee wax for the treatment of gastric and duodenal ulcers that also present antiinflammatory activity. Patent No US 6235,795 B1 (2001)
- (49) Molina V, Más R, Carbajal D. D-002 (beeswax alcohols): concurrent joint health benefits and gastroprotection. *Indian J Pharm Science* 2015; 77(2):127-134
- (50) Molina V, Ravelo Y, Zamora Z, Mas R (2015) Effects of D-002 on Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Int J Pharm Sci Rev Res* 30: 253-257.

- (51) Molina V, Ledón T, Ravelo Y, Zamora Z, Mena L. Effects of D-002 (Beeswax Alcohols) on concentrations of prostaglandin E2 in rat gastric mucosa. *Insight In Pharma Research* 2016;1(1): 102.
- (52) Zamora Z, Molina V, Más R, Ravelo Y, Pérez Y, Oyarzábal A, Jiménez S. Protective effect of D-002, a mixture of bee's wax alcohols on experimentally-induced gastroesophageal reflux in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20(8):2085 -2090.
- (53) Molina V, Ravelo Y, Zamora Z, Noa M, Valle M, Pérez Y, Oyarzabal A, Jiménez S, Más R. Efectos en ratas de los alcoholes de cera de abejas (D-002) sobre la colitis ulcerativa inducida por sulfato de dextrano y etanol. *Rev Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017; 34(2):176-82.
- (54) Rodeiro I, Alemán C, Noa M, Menendez R, Más R, Hernandez C, García M. Preclinical oral toxicology in rats of D-002 a natural drug with antiulcer effects. *Drug Chem Tox* 1998, 21(2):151-162.
- (55) Rodríguez MD, Gámez R, Sánchez M, García H. Developmental toxicity of D-002. (a mixture of aliphatic primary alcohols) in rats and rabbits. *J of Appl. Toxicol*. 1998, 118:313-316.
- (56) Hano O, Illnait J, Mas R, Fernández L, Piñol F, Fernández J. Effects of D-002, a Product Isolated from Beeswax, on Duodenal Ulcer: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Curr Ther Res* 2001, 62:394-407.
- (57) Puente R, Illnait J, Mas R, Mendoza S, Carbajal D, Fernández J, Mesa M, Prieto Y. Effects of D-002, a mixture of beeswax alcohols, co-administered with Green-lipped Mussel Extract, on osteoarthritis symptoms *IJPSRR* 2014; 27 (1): 209-216.
- (58) Puente R, Illnait J, Mas R, Lopez E, Mendoza S, Carbajal D, Fernandez L, Fernández J, Mesa M, Reyes P, Ruiz D. Comparison of the efficacy and tolerability of chondroitin plus glucosamine and D-002 (beeswax alcohols) in subjects with osteoarthritis symptoms *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. 2017; 74(2):107-118.
- (59) González L, Marrero D, Laguna A, Más R, Arruzazabala ML, Carbajal D, Cora M and Menéndez R. A mixture of primary fatty acids obtained from sugar cane wax. *WO 98/43631*,1998.
- (60) Menéndez R, Más R, Amor AM, Ledón N, Pérez J, González RM, Rodeiro I, Zayas M, Jiménez S. Inhibition of rat lipoprotein lipid peroxidation by the oral administration of D-003, a mixture of very long chain saturated fatty acids. *Can J. Physiol Pharmacol* 2002, 80(1):13-21
- (61) Perez Y, Menendez R, Más R, Gonzalez Rosa M, and Jiménez S. Effects of oral administration of D-003, product of the sugar cane wax on "in

- vivo" lipid peroxidation induced by oral administration of Paracetamol in rats *Lat. Am. J. Pharm* 2007, 26(1): 57-64.
- (62) Mendoza S, Noa M, Mas R, Mendoza N. Effects of D-003 (5-200 mg/kg), a mixture of high molecular weight aliphatic acids from sugarcane wax, on bones and bone cell apoptosis in ovariectomized rats. *Int J. Tissue React* 2005, 26(4):213-222.
- (63) Noa M, Mendoza S, Más R, Mendoza N, León F. Effect of D-003, a mixture of very high molecular weight aliphatic acids, on prednisolone-induced osteoporosis in Sprague Dawley rats. *Drugs R D* 2004, 5(5):281-290
- (64) Noa M, Valle M, Mendoza S, Mas R, Mendoza N. Effects of D-003 on lipopolysaccharides-induced osteonecrosis in rabbits. *Indian J Pharm Sci* 2011, 73:537-42.
- (65) Mendoza S, Noa M, Valle M, Mas R, Mendoza N. Effects of D-003 on formaldehyde induced osteoarthritis in rats. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2012; 16(2):21-24.
- (66) Mendoza S, Noa M, Valle M, Mas R, Mendoza N. D-003, a mixture of sugarcane wax acids, reduces joint damage in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2012; 16(2):25-29.
- (67) Gámez R, Mendoza S, Más R. et al. Dose-dependent cholesterol-lowering effects of D-003 on normocholesterolemic rabbits. *Curr Ther Res* 2000, 61:460-468.
- (68) Menéndez R; Más R; Pérez J; González RM and Jimenez S. Oral administration of D-003, a mixture of very long chain saturated fatty acids, prevents casein-induced endogenous hypercholesterolemia in rabbits. *Can J Phys Pharm* 2004, 82(1):22-9.
- (69) Menéndez R, Más R, Amor AM, Rodeiro I, Gonzalez RM, Alfonso JL. Inhibition of cholesterol biosynthesis in cultured fibroblasts by D-003, a mixture of very long chain saturated fatty acids. *Pharmacol Res* 2001, 44(4):299-304.
- (70) Molina V, Arruzazabala ML, Carbajal D et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of D003. *Pharmacol Res* 2000, 42(2):137-143
- (71) Gámez R, Más R, Noa M, Menéndez R et al. Acute and oral subchronic toxicity of D-003 in rats. *Toxicol Letters* 2000, 118:31-41.
- (72) Gámez R, Noa M, Mas R, Mendoza N, Pardo B, Menéndez R, Pérez Y, González RM, Gutiérrez A, Marrero G, Goicochea E, García H. and Curveco D. Long-term carcinogenicity of D-003, a mixture of high molecular weight acids from sugarcane wax, in Sprague Dawley rats: a 24 months study. *Food and Chem Tox.* 2007, 45:2352-2358

- (73) Gámez R, González JE, Rodeiro I, Fernández I, Alemán C, Rodríguez MD; Acosta PC, García H. In vivo genotoxic evaluation of D-003, a mixture of very long chain aliphatic acids. *J Med Food* 2001, 4(2):85-92.
- (74) Rodríguez MD, González JE, Alemán C, Rodeiro I, Arango E, Gámez R, García H, Goicochea E, Acosta CP. Evaluation of the Reproductive and Developmental Toxicity of the D-003, a Mixture of Long-chain Fatty Acids, in Rats and Rabbits. *Fd Chem Toxicol* 2004, 42(12):1977-85.
- (75) Castaño G, Menéndez R, Más R, Ledón N, Fernández JC, Pérez JL, González RM, Lescay M. Effects of D-003: A new hypocholesterolaemic and antiplatelet compound on lipid profile and lipid peroxidation in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 2003, 23(3):193-203.
- (76) Pérez Y, Menéndez R, Mas R, González RM, Fernández L, Fernández JC, Illnait J, Mendoza S. Effects of D-003, a mixture of high molecular weight acids from sugarcane wax, on lipid peroxidation (LP) markers of older individuals. *Curr Ther Res* 2008, 69(1):36-48.
- (77) Ceballos A, Mendoza S, Mas R, Illnait J, Fernández J, Fernández L, Mesa M, Gámez R, Cruz Y, Ruiz D. Effects of D-003 (sugarcane wax acids) (10 mg/day) on the quality of life of postmenopausal women: a randomized, double-blinded study. *IJPSRR* 2015; 32(1):7-14.
- (78) Ceballos A, Castaño G, Mendoza S, González J, Mas R, Fernández L, Illnait J, Mesa M, Gámez R, Fernández JC, Telles R, Marrero D, Gómez M, Ruiz D, Jardines Y. Effect of D-003 (10 mg/day) on the bone mineral density of the lumbar spine and femoral neck in postmenopausal women: a randomized, double-blinded study. *Korean J Intern Med*. 2011; 26(2):168–178.
- (79) Puente R, Illnait J, Mas R, Carbajal D, Mendoza S, Fernández L, Mesa M, Gámez R, Reyes P, Ruiz D. Ameliorating effects of D-003, a mixture of sugarcane wax acids, on osteoarthritic symptoms. *IJPSRR* 2014; 28 (2): 11-19.
- (80) Puente R, Illnait J, Mas R, Carbajal D, Mendoza S, Ceballos A, Fernández J, Mesa M, Reyes P, Ruiz D. Effects of the combined therapy with D-002 (beeswax alcohols) plus D-003 (sugarcane wax acids), on osteoarthritic symptoms. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2016 Suppl 2:15-23.
- (81) Castaño G, Más R, Fernandez L, Illnait J, Gámez R, López E, Gutiérrez JA, Fernández JC, Alvarez E. Assessment of the effects of D-003, a new antiplatelet and lipid-lowering compound in healthy volunteers: a phase I clinical study. *Drugs R & D* 2002, 3(5):337-348.
- (82) Arruzazabala ML, Carbajal D, Más R, Molina V, Castaño G. Effects of D-003, a new compound purified from sugar cane wax, on platelet

- aggregation in healthy volunteers. A randomised double-blind clinical study. *Clin Drug Invest* 2003, 23(2):107-118.
- <sup>(83)</sup> Arruzazabala ML, Molina V, López E, Castaño G, Fernández L, Carbajal D, Mas R, Illnait J, Mendoza S, Ramírez Y. Effects of D-003, a mixture of sugarcane wax acids, on platelet aggregation in hypercholesterolemic patients: a dose-titration, randomised, placebo-controlled trial. *Arzn-Forsch Drug Res* 2008, 58(8):376-384.
- <sup>(84)</sup> Arruzazabala ML, López E, Molina V, Illnait J, Carbajal D, Mas R, Fernández L, Fernández JC, Gámez R, Ravelo Y, Mesa M, Mendoza S, Ruiz D, Jardines Y. Efectos del D-003, una mezcla de ácidos grasos de la caña de azúcar, sobre el perfil lipídico y la agregación plaquetaria de pacientes con diabetes tipo 2. Un ensayo controlado con placebo. *Acta Bioquím Clín Lat.* 2010; 44(1):15-24.
- <sup>(85)</sup> Arruzazabala ML, Molina V, Carbajal D, Fernandez L, Mas R, Illnait J, Castaño G, Fernandez JC, Mendoza S. A randomised, double-blinded clinical study of the effects of policosanoic (D-003), a new substance purified from sugar cane wax, on platelet aggregation and plasma levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. *Int J, Pharmacoll Res* 2004, 24(2-3):55- 63.
- <sup>(86)</sup> Laguna A, Rodríguez EA, Mas RM, Carbajal D, Arruzazabala ML; Molina V, Conzalez V. Pharmaceutical Composition and Procedure to Treat and Prevent Prostatic Hyperplasia and Prostatitis from the Royal Palm (*Roystonea regia*) Fruits. EP1623740A1 European patent office
- <sup>(87)</sup> Menéndez R, Más R, Pérez Y, González RM. "In vitro" effect of D-004, a lipid extract of the ground fruits of the Cuban royal palm (*Roystonea regia*), on rat microsomal lipid peroxidation. *Phytotherapy Res* 2007, 21(1):89-95.
- <sup>(88)</sup> Pérez Y, Molina V, Mas R, Menéndez R, González RM, Oyarzábal A, and Jiménez S. Ex vivo antioxidant effects of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, on rat prostate tissue. *Asian J Androl* 2008, 10(4):659-666.
- <sup>(89)</sup> Arruzazabala ML, Carbajal D, Más R, Molina V González V. Rodríguez E. Preventive effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm (*Rostoynea regia*) fruits, on testosterone –induced prostate hyperplasia in intact and castrated rodents. *Drugs Exp Clin Res.* 2004; 30(5-6):227-33.
- <sup>(90)</sup> Oyarzábal A, Jiménez S, Curveco D, Pérez Y, Molina V, Mas R. Effects of oral treatment (60 days) with D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, on rat prostate hyperplasia and oxidative markers. *Lat Am J Pharm* 2011; 30(2):368-72.

- <sup>(91)</sup> Pérez Y, Menéndez R, Mas R, González R. In vitro effect of D-004, a lipid extract of the fruit of the Cuban Royal palm (*Roystonea regia*), on prostate steroid 5 $\alpha$ - reductase activity. *Curr Ther Res* 2006, 67(6): 396-405.
- <sup>(92)</sup> Arruzazabala ML, Más R, Carbajal D, Molina V. Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit, on in vitro and in vivo effects mediated by alpha-adrenoceptors in rats. *Drugs R D*. 2005; 6(5):281-9.
- <sup>(93)</sup> Molina V, Arruzazabala ML, Carbajal D, Mas R. Effects of D-004 plus finasteride on prostate hyperplasia induced with testosterone in rats. *Latin American J of Pharmacy* 2007; 26 (4):536-540.
- <sup>(94)</sup> Arruzazabala ML, Molina V, Más R, Carbajal D. Effects of D-004, a lipid extract from tamsulosin and the combined therapy D004 Royal Palm (*Roystonea regia*) plus tamsulosin on urodynamic changes induced with phenylephrine in rats. *Arzneimittel-Forschung Drug Research* 2008; 58:81-85.
- <sup>(95)</sup> Oyarzábal A, Molina V, Ravelo Y, Pérez Y, Jiménez J. Effects of D-004, a lipid extract of the *Roystonea regia* fruits, on carrageenan-induced pleurisy in rats. *BAOJ Pharmaceutical Sciences* 2017, 3: 43: 046.
- <sup>(96)</sup> Gámez R, Mas R, Noa M, Menéndez R, García H, Rodríguez Y, Rodríguez Y, Felipe E, Goicochea E. Oral acute and subchronic toxicity of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, in rats. *Drugs Exp Clin Res*. 2005; 31(3):101-8.
- <sup>(97)</sup> Gutiérrez A, Marrero G, Gámez R, Ivón Fernández, Curveco D, Garcia H. Evaluación del D-004 en el Ensayo de Ames por incorporación directa a placa. *Rev CENIC Cien Biol* 2005, 36 (Especial).
- <sup>(98)</sup> López E, Molina V, Illnait J, Oyarzábal A, Fernández L, Más R, Gámez R, Fernández JC, Jiménez S, Mesa M, Hollands I, Mendoza S. Antioxidant effects of D-004, a lipid extract from the *Roystonea regia* fruit, on the plasma of healthy men. *Asian J Androl* 2009; 11(3):385-392.
- <sup>(99)</sup> Rodríguez I. Molina V, Mas R, Illnait J, Oyarzabal A, Mendoza S, Fernández L, Fernández J, Gamez R, Mesa M, Jiménez S, Borrero L, Cruz Y, Pérez Y. Comparison of the antioxidant effects of lipid extracts of *Roystonea regia* (D-004) and Saw palmetto on blood oxidative variables of healthy men. *Latin Am J Pharm* 2010; 29(7):1185-1192.
- <sup>(100)</sup> Guzmán R, Illnait J, Mas R, Pérez Y, Fernández L, Mendoza S, Oyarzábal A, Fernández J, Mesa M, Borrero L, Reyes P. Comparative effects of *Roystonea regia* (D-004) and Saw palmetto lipid extracts on blood oxidative variables in men with benign prostate hyperplasia (BPH). *IOSR PHR* 2013; 3(7):1-8.

- <sup>(101)</sup> Guzmán R, Fragas R, Illnait J, Mas R, Fernández L, Pedroso M, Mena J, Quiala A, Mendoza S, Enrique E, Martínez R, Fernández J, Gámez R, Borrero L, Ruiz D. Effects of Roystonea regia (D-004) and Saw palmetto lipid extracts in men with symptomatic benign prostatic hiperplasia. IOSR PHR 2013; 3(6):7-14.
- <sup>(102)</sup> Guzmán R, Illnait J, Mas R, Fernández L, Pedroso M, Fernández JC, Carbajal D, Mendoza S, Mena J, Rodríguez AT, Rodríguez Z, Cruz Y, Campos M, Reyes P, Ruiz D. Efficacy and tolerability of Roystonea regia (D-004) and Saw palmetto lipid extracts in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a 24 weeks study. Gazzetta Medica Italiana 2016;175(10):413-20.
- <sup>(103)</sup> Guzmán R, Fernández JC, Pedroso M, Fernández L, Illnait J, Mendoza S, Quiala AT, Rodríguez Z, Mena J, Rodríguez A, Campos M, Sánchez C, Alvarez Y, Jiménez G. Efficacy and tolerability of Roystonea regia lipid extract (D-004) and Terazosin in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a six months study. Therapeutic Advances in Urology 2019, 11: 1–12.
- <sup>(104)</sup> Fernández JC, Illnait J, Fernández L, Mendoza S, Guzmán R, Alfonso R. Long-term follow-up study (12 months) of Palmex in clinical practice. International Journal of Phytotherapy 2019, 9 (1): 1-8.

# La investigación de fitomedicamentos basada en evidencia: del laboratorio a la clínica

*Jaime Tortoriello y Ofelia Romero-Cerecero<sup>1\*</sup>*

Nuestra participación en este libro tiene la intención de dar a conocer el modelo de investigación desarrollado en el centro al que pertenecemos y que se ha dedicado, hace décadas, al estudio de las plantas medicinales de México. Trata sobre el modelo de colaboración que hemos implementado entre un grupo de investigadores en botánica, química, farmacología, biotecnología y medicina clínica, organizado para descubrir y formular nuevas opciones terapéuticas desarrolladas a partir de las plantas medicinales que, de forma “empírica” o “práctica”, se utilizan en la llamada medicina tradicional o indígena de nuestro país. El conocimiento generado por esta investigación nos ha permitido sustentar el desarrollo de un nuevo prototipo farmacéutico denominado fitomedicamento para promover su incorporación como recurso terapéutico formal en la medicina nacional.

Al diseñar un fitomedicamento se procura combinar el avance científico-tecnológico desarrollado en todo el mundo por la ciencia médica dominante pero apoyado en el saber tradicional popular, rescatado de la discriminación e indiferencia culturales. Buscamos que ese conocimiento ancestral sobre las propiedades, usos y elaboración de “remedios” a base de plantas medicinales, sea incorporado a la medicina nacional, demostrando su seguridad y eficacia como lo exigen los círculos académicos e institucionales del sistema de salud del país.

El Centro de Investigación Biomédica del Sur está especializado en el estudio de las plantas medicinales. Forma parte de la institución médica más importante de Medicina Social de México y sus científicos han ido configurando, a lo largo de los años, una forma cada vez más exitosa de abordar la investigación de estos recursos naturales. Los estudios se llevan a cabo cumpliendo con las dos etapas convencionales que establece la investigación farmacológica: la llamada investigación básica, ampliando

<sup>1\*</sup> Centro de Investigación Biomédica del Sur del Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec, Morelos, México.

su concepto original, estrategia y recursos tecnológicos, y la investigación clínica en pacientes de la institución, cumpliendo con las exigencias de los protocolos sobre seguridad y eficacia de los productos estudiados.

Partimos del principio de que las plantas medicinales han sido la parte fundamental del desarrollo de medicamentos a lo largo de la historia de la medicina de los pueblos en todas partes del mundo. Lo importante radica en que hoy existen diferencias respecto a la forma en la que se investigaban y desarrollaban los medicamentos durante el siglo pasado y la estrategia mediante la cual estas plantas son estudiadas en el desarrollo e investigación de nuevos productos.

Anteriormente, basados en el conocimiento que han dado en llamar etnobotánico (los conocimientos botánicos de las etnias, según la concepción estadounidense de los pueblos latinoamericanos), los científicos en el laboratorio tenían como finalidad básica aislar e identificar los compuestos químicos de origen vegetal con cierta actividad biológica para llevar a cabo su inmediata purificación. Esa estrategia buscaba, cuando fuera posible, reproducir en abundancia la misma molécula recurriendo a la química de síntesis, para posteriormente dar origen a los medicamentos químico-farmacéuticos. Al mismo tiempo, se acuñó el término quimiotaxonomía para predecir el contenido químico de cualquier especie medicinal de acuerdo con su clasificación botánica. Estas circunstancias fueron relegando el interés científico por la flora medicinal en el mundo y la farmacología moderna se convirtió en el estudio de compuestos sintetizados químicamente en los laboratorios de las industrias a partir de datos cada vez más dirigidos a los campos terapéuticos con interés comercial.

Sin embargo, si algo mostró el movimiento mundial surgido en la segunda mitad del siglo xx, que propuso la investigación de las plantas medicinales de las llamadas por la OMS "medicinas tradicionales" de los pueblos "en desarrollo", fue que la mayor parte de la población mundial seguía recurriendo al uso de sus numerosos y distintos recursos herbolarios tradicionales mediante la elaboración de extractos, generalmente acuosos (en forma de decocciones e infusiones) o alcohólicos, para aliviar múltiples padecimientos. Pronto se descubrió, gracias al esfuerzo llevado a cabo en diversos países de Asia, África y de la América Latina, la compleja farmacología de los extractos vegetales completos y se evidenció el efecto sinérgico que frecuentemente se observa entre los diferentes compuestos contenidos en un extracto vegetal.

En no pocos casos se ha observado que los múltiples compuestos contenidos en un extracto vegetal poseen mecanismos de acción distintos y complementarios; actúan sobre diversos sitios-blancos del organismo humano por lo que, administrados simultáneamente, contribuyen con

mayor éxito en la conformación del efecto farmacológico, la biodisponibilidad y la baja toxicidad atribuida al “remedio popular”. Lo anterior, ha modificado la forma en la que las plantas medicinales contribuyen a la generación de nuevos medicamentos, dando lugar a reconocer que los fitomedicamentos deben sus propiedades terapéuticas al conjunto de moléculas activas que contiene el extracto no purificado y su efecto no está circunscrito a un solo compuesto o principio activo. Esta nueva forma de investigar las plantas medicinales, que sigue firmemente fundamentada en el conocimiento popular tradicional, ha permitido una clara disminución en el tiempo y el presupuesto requeridos para llevar a cabo los estudios experimentales básicos de laboratorio exigidos para comprender sus propiedades y utilidades terapéuticas.

Cabe señalar que los avances alcanzados en el desarrollo de técnicas de automatización y profundidad de los equipos de química analítica han jugado un papel crucial en el estudio químico de estos recursos. Finalmente, el desarrollo de los experimentos mediante técnicas *in vivo* e *in vitro* ha permitido modelos de estudio de farmacología molecular que facilitan la búsqueda y definición de las propiedades de los compuestos naturales.

Por otra parte, el estudio de las plantas medicinales para el desarrollo de fitomedicamentos concuerda con el reciente concepto de practicar y difundir la llamada Medicina Traslacional. La necesidad urgente de descubrir nuevas soluciones terapéuticas a viejos problemas de salud que parecieran no encontrar salida en el mundo de nuestros días llevó a los investigadores a la propuesta de acuñar este término. La *European Society for Translational Medicine* (EUSTM) define la medicina traslacional como una rama interdisciplinaria del área biomédica sustentada por tres pilares principales: un novedoso trabajo de laboratorio, mayor flexibilidad en el estudio clínico y la participación de la comunidad en la interpretación del tratamiento. Su propósito es combinar disciplinas, recursos, conocimientos y técnicas diversas, para promover mejorías en prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades actuales. Este concepto va de la mano de otro paradigma reciente: la medicina basada en la evidencia, que a su vez se puede definir como el proceso de revisión sistemática, evaluación y aplicación de los hallazgos obtenidos durante la administración de un tratamiento a cada uno de los pacientes de forma individual. Por lo tanto, la medicina basada en la evidencia tendría en cuenta las características y necesidades propias de cada paciente y la peculiaridad de su proceso patológico. A partir de esto, se ha difundido el concepto de que la medicina traslacional es una medicina personalizada, que pone el énfasis en las características ambientales, culturales y biológicas de cada persona.

La medicina traslacional es especialmente pertinente en la investigación de plantas medicinales, porque se parte del principio de que la población ha hecho uso de estos recursos durante siglos y, es de suponer, que su utilidad ha sido constatada en la práctica por los individuos. Es la actitud de la ciencia dominante la que tiene que cambiar respecto a la calificación de este fenómeno. Para ello, se tiene la intención de racionalizar el proceso de investigación y convertirlo en un ejercicio de comprobación que, en un tiempo más corto y con la tecnología actual, puede demostrar la eficacia de tan conocidos recursos y, sobre todo, ampliar el conocimiento sobre su potencial utilidad. Su significado se identifica claramente con la frase “del laboratorio a la cama del paciente”. Sin embargo, para poder proponer investigaciones en pacientes, es necesario desarrollar un conocimiento científico que respalde claramente el potencial terapéutico, la seguridad y las ventajas del nuevo producto. Además, se debe contar con una investigación esencial que brinde nuevos parámetros y técnicas para dar seguimiento al control de calidad en la producción de los fitomedicamentos, es decir, sus procedimientos de preparación, estandarización, dosificación y vía de administración, entre muchos otros.

Por su parte, la investigación clínica, dirigida a valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad terapéutica de los fitomedicamentos, constituye el eslabón más importante en esta cadena de trabajos que tiene como objetivo promover a nivel nacional productos que den soluciones a las patologías y enfermedades de mayor incidencia en nuestra sociedad.

En este capítulo presentamos algunos ejemplos de fitomedicamentos desarrollados durante varios años por el equipo de científicos de nuestro centro de investigación en México y en los que nuestra participación directa como médicos-investigadores, nos permitió diseñar y desarrollar los estudios requeridos, tanto farmacológicos básicos como clínicos, para este tipo de nuevos medicamentos. Son productos que han merecido la denominación de nuevos medicamentos y que después de haberse incluido en estudios con pacientes bajo observación médica han mostrado resultados especialmente favorables.

Es fundamental recalcar que, en todos los casos, los fitomedicamentos a los que nos referimos más adelante se basaron en el uso tradicional popular de las respectivas plantas medicinales, pero han sido materia de una investigación científica profunda y diferente. Nuestros estudios han demostrado que su efecto va más allá de lo reconocido en su uso empírico, ampliando su utilidad medicinal atribuida e identificada con varios compuestos del extracto vegetal, lo que permite la producción

controlada de diversas formulaciones estandarizadas producidas para un uso terapéutico más amplio.

Como se verá, en ellos se ha logrado la identificación de los mecanismos íntimos de su acción farmacológica mediante la realización de estudios que permitieron establecer la relación entre la actividad biológica y las estructuras químicas encontradas y, en algunos casos, se conoce ya su farmacocinética.

En todos los casos aquí presentados, los fitomedicamentos están indicados en condiciones que afectan con mayor frecuencia a la población nacional y que enfrentan necesidades terapéuticas específicas. Todos los estudios clínicos que se describen a continuación constituyen estudios doble ciego, aleatorizados y controlados. En todos los protocolos, los fitomedicamentos se compararon con medicamentos químico-farmacéuticos disponibles en el mercado para el problema bajo estudio y que son prescritos con mucha frecuencia, poniendo particular énfasis en las diferencias y semejanzas observadas en los grupos de estudio.

Queremos reiterar que la actual investigación de las plantas medicinales, en nuestro centro se desarrolla bajo un esquema de colaboración de todas las disciplinas consideradas en nuestro modelo como "básicas", que son: la botánica, la farmacología, la química, la toxicología y la biotecnología (cultivos celulares vegetales y propagación de especímenes controlados). El episodio de la investigación básica tiene como objetivo el desarrollo de los fundamentos científicos que permitan el diseño de prototipos farmacéuticos nuevos y que, en el siguiente episodio, sean sometidos a estudios clínicos, controlados y aleatorizados para evaluar su eficacia, tolerabilidad y seguridad. Los estudios clínicos fundamentados en un amplio y detallado conocimiento metodológico de los médicos participantes, generan la casuística necesaria para evidenciar, en un número específico de casos (definido a través de fórmulas estadísticas) si el producto es realmente eficaz y seguro de usar en los pacientes que padecen un trastorno debidamente diagnosticado.

También es necesario aclarar que, de todas las plantas medicinales que son incluidas en los procedimientos de investigación básica, muy pocas alcanzan la posibilidad de incursionar en proyectos de investigación clínica, ya que para ese fin, los proyectos deberán reunir varios requisitos que no siempre se logran, como son: la adecuada demostración de la bioactividad del conjunto de compuestos, la estabilidad temporal de estos y la existencia de métodos de química analítica específicos que permitan la identificación y cuantificación de todos los compuestos en un extracto complejo. Por otra parte, los requisitos también implican demostrar la ausencia de efectos tóxicos en animales y pruebas biológicas de toxicología celular para evidenciar la presencia de efectos farmacológicos

comparables o superiores a los de otros fármacos conocidos, lo que con frecuencia conlleva al descubrimiento de novedosos mecanismos de acción antes no conocidos y que aportan un mejor y nuevo conocimiento de la enfermedad y la terapéutica bajo estudio.

A continuación, resumimos la información de algunas especies vegetales que, después de haber sido sometidas a la investigación farmacológica apropiada, pasaron a ser incluidas en protocolos de investigación clínica con el éxito terapéutico esperado.

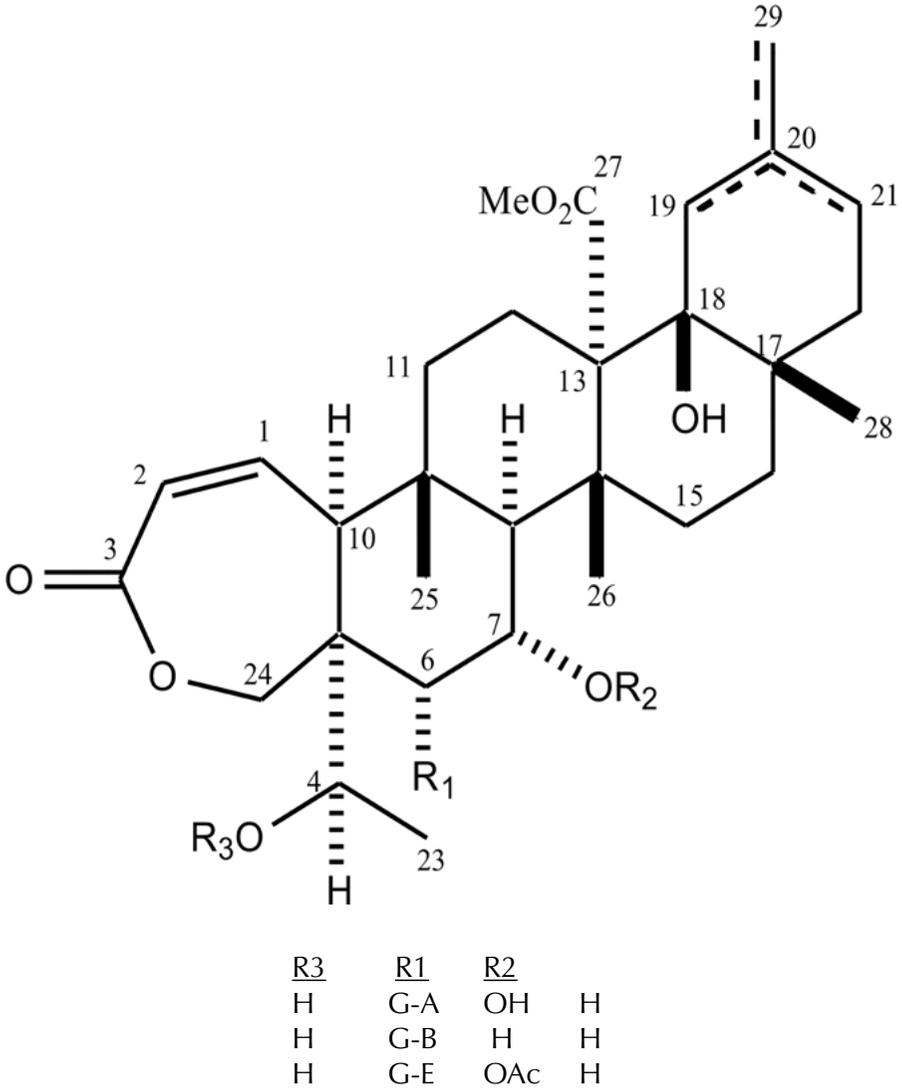
### ***Galphimia glauca* (Malpighiaceae)**

En la medicina tradicional mexicana esta especie vegetal es conocida popularmente con los nombres de corpionchi o ramo de oro. Ha sido utilizada durante muchos años como un recurso eficaz considerado sedante o tranquilizante nervioso en ciertos enfermos mentales. Con sus hojas se elabora una tizana que se administra por vía oral durante cortos periodos de tratamiento.

Se tomó como base el uso médico tradicional para proponer su investigación experimental utilizando modelos de laboratorio para estudios neurológicos *in vitro* e *in vivo* en los que se demostró que el extracto metanólico obtenido de las partes aéreas de la planta poseía claros efectos de inhibición de la excitabilidad del sistema nervioso central. Con el fin de identificar el o los compuestos que provocaban esos efectos sobre el sistema nervioso, a partir del estudio químico detallado del extracto se realizó una separación de cada uno de sus componentes orientada, siempre, mediante rápidas pruebas biológicas simultáneas (ahora llamadas biodirigidas) que permitieron el aislamiento e identificación de los compuestos activos. Para ello, se utilizaron diferentes técnicas ampliamente conocidas en la química de los productos naturales (separación cromatográfica líquido/líquido, en columna y en placas preparativas), mientras que el efecto biodirigido se midió mediante el uso de dos modelos de registro de la actividad neuronal *in vitro*. El procedimiento permitió la rápida identificación de un grupo de triterpenos responsables de la actividad biológica medida. De este grupo de compuestos se realizó la concentración y purificación del relativamente más activo para ser analizado por técnicas de espectrometría de masas, llegando a la elucidación estructural de un nor-seco-triterpeno, un compuesto en ese entonces desconocido en la fitoquímica y al que se le dio el nombre de galphimina-B (G-B) o C30H44O7.

Durante los procedimientos de separación química realizados, se lograron identificar otros compuestos del grupo con el mismo núcleo

estructural, pero con sutiles diferencias como el denominado galphimina-A (G-A) que posee un grupo acetato incluido en el carbono seis. Curiosamente, esta molécula resultó biológicamente inactiva mientras que un tercer compuesto obtenido, la galphimina-E (G-E) resultó también activa, pero con menor potencia que la G-B (ver figura 1).



**Fig. 1** Representación de la estructura química de la galphimina-A (G-A), la galphimina-B (G-B) y la galphimina-E (G-E), compuestos obtenidos del extracto metanólico de hojas de *Galphimia glauca*.

En un intento por identificar el mecanismo de acción de G-B, se realizaron experimentos para evaluar su afinidad con los receptores

neuronales (técnica llamada *receptor-binding*), cuyos resultados mostraron que la novedosa molécula no tenía afinidad por los receptores benzodiazepínicos. Esta situación, decepcionante en su momento, más adelante se convertiría en una de las más apreciadas virtudes de las galphiminas. Posteriormente, se demostró que el efecto depresor del sistema nervioso central que posee la G-B, a diferencia de las benzodiazepinas, es selectivo para las neuronas dopaminérgicas del área cerebral ventral tegmental, pero sin interactuar con el conocido sistema GABAérgico.

A través de técnicas de electrofisiología, se evaluó el efecto producido por la administración sistémica y local de G-B sobre las propiedades eléctricas de la membrana de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental (AVT). Posteriormente, se realizaron registros unitarios extracelulares en animales íntegros, así como registros intracelulares y extracelulares en rebanadas de cerebro de rata. Los resultados mostraron que la G-B es capaz de modificar la actividad eléctrica de las neuronas del área AVT demostrando que toda esta área del cerebro es sensible a los efectos del compuesto, el cual, además de pasar la barrera hematoencefálica, posee efectos selectivos y específicos, esto es: inhibir la actividad de las vías dopaminérgicas ubicadas en el mesencéfalo. Los registros intracelulares mostraron que los efectos inhibidores de G-B sobre los potenciales postsinápticos excitadores (inducidos por estimulación de campo) eran similares a los producidos por el GABA y el clonazepam, pero a diferencia de cómo ocurre con estos últimos, las acciones de la G-B no son bloqueadas por los antagonistas conocidos (bicuculina, picrotóxina y flumazenil), lo que nos permitió concluir que G-B posee un mecanismo inhibidor nervioso pero de acción independiente de los receptores del GABA.

Tiempo después, nuestro grupo de trabajo logró identificar en la misma planta otras galphiminas con diversos grados de la actividad biológica descubierta y el estudio de sus derivados nos permitió identificar a los grupos funcionales de cada molécula. A continuación se implementó, mediante la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución, un sistema rápido y práctico para llevar a cabo la cuantificación directa de todas las galphiminas en los extractos e infusiones de uso común en la medicina tradicional, lo que nos permitió medir la concentración de estos compuestos activos en cualquier preparación herbolaria y, de esta manera, iniciar la elaboración de extractos químicamente estandarizados.

Por otra parte, la innovación también se dio en la obtención de los extractos estandarizados en su contenido de galphiminas a partir de materia prima vegetal, obtenida mediante procedimientos biotecnológicos de micropropagación de la planta silvestre en cultivos celulares controlados. Estos extractos fueron sometidos a pruebas de toxicología preclínica y de

farmacología experimental en modelos conductuales con animales que permiten evaluar efectos ansiolíticos. Mediante estos estudios se demostró la ausencia de toxicidad en los preparados y se evidenció un claro efecto ansiolítico cuando se administra por vía oral el extracto íntegro o la mezcla de galphiminas. A través de estos modelos conductuales y de estudios de electrofisiología realizados en ratas y ratones, se confirmó la interacción de G-B con los receptores serotoninérgicos.

En función de toda esta investigación básica, se diseñó un fitomedicamento a partir de un extracto estandarizado de hojas de *G. glauca* (obtenida en cultivos de invernadero propios) cuya presentación para la administración oral sería en cápsulas de gelatina dura. Al fitomedicamento prototipo se le aplicaron diversas metodologías de análisis de la calidad durante su elaboración, conforme a lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) para los productos naturales y medicamentos herbolarios.

Finalmente, el fitomedicamento fue sometido a un estudio clínico doble ciego, aleatorizado que comparó su eficacia, tolerabilidad y seguridad terapéutica con un medicamento de uso similar formulado con lorazepam. El estudio se llevó a cabo en 152 pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada y recibieron el fitomedicamento por vía oral durante 4 semanas. La evaluación del tratamiento, realizada mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton, la Impresión Clínica Global y la Impresión Clínica del Paciente, evidenció que el fitomedicamento a base de *Galphimia* disminuyó significativamente la ansiedad en todos los pacientes, en un grado similar a como también lo hizo el lorazepam pero, a diferencia de éste, el fitomedicamento presentó una muy clara superioridad en el parámetro de tolerabilidad terapéutica por todos los pacientes.

Debido a que el trastorno de ansiedad generalizada con frecuencia requiere de la administración del medicamento por periodos de tiempo prolongados, en el año 2012 el grupo de investigación clínica, encabezado por el Dr. Armando Herrera Arellano, realizó un segundo estudio clínico (comparando al fitomedicamento también con lorazepam) en el cual se evaluó detalladamente su efecto durante 15 semanas de tratamiento continuo. Este estudio evidenció que la formulación no generó casos de intolerancia ni de síndrome de supresión de tratamiento, además de mostrar una mayor eficacia ansiolítica comparada con el uso de lorazepam. Con los estudios clínicos anteriores se había acumulado suficiente evidencia de la eficacia y tolerabilidad del fitomedicamento elaborado con el extracto de *G. glauca*, sin embargo, se sabe que, dentro del grupo de benzodiazepinas, existe un medicamento sintético que es preferentemente utilizado por los médicos por poseer un buen efecto ansiolítico con menor efecto sedante. Con base en esta sugerencia, recientemente

(año 2019) se llevó a cabo un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, que comparó la eficacia y tolerabilidad del fitomedicamento elaborado con *G. glauca* estandarizado en su contenido de G-B (0,374 mg/dosis) con el benzodiacepínico elaborado con alprazolam (1,0 mg/dosis), que prefieren los neurólogos. La eficacia terapéutica fue identificada en el 85,7 % de los pacientes tratados con alprazolam, mientras que en los pacientes que recibieron el fitomedicamento de *G. glauca* la eficacia terapéutica fue del 92,0 %. Esta diferencia del 22,2 % con los pacientes tratados con alprazolam significa que presentaron intensa somnolencia diurna mientras que, este efecto colateral, fue identificado solo en el 4,7 % de los pacientes que recibieron el fitomedicamento.

Dentro de los actuales trastornos neurológicos más frecuentes se describe la ansiedad social como el que se presenta con mayor frecuencia entre la población joven, aunque es también identificada como el trastorno de ansiedad del adulto que tuvo su inicio y primeras manifestaciones en la infancia. Diferentes estudios epidemiológicos han señalado que la ansiedad social es uno de los problemas que se presentan con mayor frecuencia entre la población en general y que se atiende en los servicios médicos de primer contacto o nivel de atención de la Seguridad Social. Esta circunstancia nos motivó al desarrollo de un estudio clínico que evaluó la eficacia del fitomedicamento de *G. glauca* en pacientes jóvenes con este diagnóstico de ansiedad social. En este caso, el fitomedicamento se comparó con el efecto producido por la sertralina, que es administrada habitualmente bajo las mismas circunstancias. Los pacientes que fueron tratados con el fitomedicamento mostraron una reducción significativa de la ansiedad de un valor (en la escala breve de fobia social) de 41,1 puntos al inicio al de 11,2 puntos al final del tratamiento, mientras que los pacientes tratados con sertralina presentaron un valor de 37,7 puntos al principio y 11,1 puntos al final.

Los trastornos mentales se han convertido en un problema de salud pública por su frecuencia y por su impacto en la sociedad y en la economía contemporáneas. Es importante resaltar que estos trastornos son una preocupación para las personas que los padecen, para sus familiares, para los prestadores de servicios de salud y para las instituciones que las atienden. La OMS ha estimado que 450 millones de personas en el mundo padecen algún trastorno mental, una de cada 4 personas se verá afectada por algún trastorno mental en su vida. Se calcula que una de cada 4 familias en el mundo tiene un miembro con algún trastorno mental. En México, en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, los trastornos de ansiedad fueron los más frecuentes (14,3 %) entre los trastornos mentales detectados. En Estados Unidos de América, aproximadamente 40 millones de adultos padece de ansiedad. Este trastorno tiene implicaciones importantes sobre la capacidad laboral del individuo, sobre

la calidad de vida de él y de su familia e inclusive se considera que incrementa la mortandad cuando se acompaña de trastornos cardiovasculares comunes. El impacto económico que ocasionan es de consideración dada la incapacidad y disminución o pérdida de la productividad que genera, así como la afectación de la calidad de vida, los gastos personales y los costos de la atención médica. Los pacientes con ansiedad, trastornos depresivos o con ambos, solicitan hasta en un 90 % más los servicios de salud que otros pacientes afectados por otra enfermedad. Suelen acudir a los servicios de urgencia con síntomas inespecíficos que requieren interconsultas para descartar enfermedades orgánicas. Es frecuente que al paciente con trastorno de ansiedad se le someta a valoración por otras especialidades (cardiovascular especialmente), a estudios de laboratorio o gabinete innecesarios que elevan el costo de la atención.

Se ha estimado que 4 de cada 5 pacientes con trastorno mental no recibe los servicios médicos que requiere. El tratamiento adecuado reduce el impacto económico derivado de la atención médica. Entre los recursos terapéuticos modernos que se utilizan para la ansiedad se reconoce a los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) como los más útiles, por lo que los que utilizan benzodiazepina son los considerados de primera elección y especialmente los que contengan alprazolam. Sin embargo, estos compuestos sintéticos, aun considerando los derivados más modernos, presentan serios inconvenientes no solo por su elevado costo, sino también debido a sus severos efectos colaterales. No obstante, cuando se habla de medicamentos para estas alteraciones neurológicas, las benzodiazepinas continúan siendo los productos de mayor consumo en el mundo. La síntesis de variantes químicas como las triazol-benzodiazepinas ha generado la aparición de productos con muy severos efectos hipnóticos. Las azapironas y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), presentan menos efectos adversos, pero tienen limitaciones importantes debido a que muestran efectividad en un porcentaje muy bajo de los pacientes tratados; en la fase inicial de su administración pueden empeorar la ansiedad y su efecto ansiolítico se observa solo hasta después de 3 semanas de administración diaria.

Todo esto ejemplifica de manera muy precisa, la necesidad y ventajas de incorporar los fitomedicamentos en el manejo de los mencionados trastornos neurológicos.

## ***Sphaeralcea angustifolia* (Malvaceae)**

La especie *Sphaeralcea angustifolia* ha sido, por muchos años, apreciada en la medicina tradicional mexicana por sus propiedades

antiinflamatorias. Esta planta es conocida popularmente como 'tlepatli' en lengua azteca o como 'hierba del negro', 'hierba de la vara de San José', 'condón', 'hierba negra', 'pintapan', 'hierba del alacrán' o 'pañete', en español.

Con el material vegetal obtenido de esta planta realizamos un estudio clínico doble ciego para evaluar su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de pacientes con osteoartritis de las manos. El estudio clínico estuvo sustentado por los trabajos de investigación básica de farmacología, fitoquímica, toxicología y de desarrollo tecnológico, realizados por el equipo de trabajo de la Dra. Mariana Meckes Fischer dentro del mismo IMSS.

Dentro de las observaciones previas se encuentra un estudio en el que se evaluó la actividad farmacológica de un grupo de distintas plantas que son popularmente utilizadas para tratar padecimientos asociados a procesos inflamatorios. El resultado destacó que el extracto de polaridad media de las partes aéreas de *Sphaeralcea angustifolia* presentó un potente efecto antiedematoso. Posteriormente, utilizando animales vivos en diferentes modelos farmacológicos, quedó demostrada la actividad antiinflamatoria que produce el extracto de diclorometano de *S. angustifolia* cuando es administrado por vía sistémica y tópica. Su actividad farmacológica fue relevante en el modelo de artritis experimental inducida en la rata con adyuvante completo de Freund y se demostró la capacidad que tiene el extracto de inhibir las citocinas características de la inflamación crónica, sugiriendo un posible mecanismo de acción con base en las vías de regulación de la expresión génica.

Con el extracto activo (diclorometano) de *S. angustifolia* y con el fin de aislar e identificar los compuestos activos, el grupo de trabajo antes mencionado publicó un estudio químico bio-dirigido, utilizando como prueba monitor el edema auricular inducido con 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). De las fracciones activas se aislaron compuestos que fueron identificados estructuralmente como escopoletina, estigmasterol,  $\beta$ -sitosterol, una mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$ -amirinas y ácido trans-cinámico. La escopoletina fue señalada como el compuesto mayoritario en la fracción que presentó el mayor rendimiento y actividad.

Con relación a la actividad antiinflamatoria de los extractos, se confirmó que el extracto de diclorometano de *Sphaeralcea angustifolia*, administrado en forma tópica en el modelo del edema auricular inducido con dosis múltiples de TPA, produce un importante efecto antiinflamatorio, mientras que, a nivel sistémico, se evidenció el efecto antiinflamatorio en el modelo de poliartritis inducida con adyuvante completo de Freund (ACF), administrando el adyuvante por vía subcutánea en la región plantar de la rata. Dentro de este mismo tema y con

el fin de profundizar en el conocimiento del efecto antiinflamatorio inducido por el extracto de *S. angustifolia*, se utilizó el mismo modelo de inflamación, pero administrando el adyuvante en la base de la cola; en este caso se midieron (por la técnica de ELISA) los niveles séricos de algunas citocinas características de la respuesta crónica y se demostró que el ACF induce la liberación de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  con un máximo de expresión en la fase tardía, es decir, 25 días después del inmunógeno. A su vez, el extracto inhibió significativamente los niveles de las citocinas mencionadas e incrementó la concentración del IL-10, una de las citocinas antiinflamatorias más relevantes en la respuesta inflamatoria crónica. La expresión de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  es regulada por NF-k $\beta$  y dado que algunas hidroxycumarinas, entre ellas la escopoletina, son inhibidores del NF-kB, cabe asumir que el efecto antiinflamatorio del extracto de esta planta se asocie, en parte, a la inhibición de este factor, así como a la producción de IL-10 que ejerce un efecto supresor sobre los macrófagos y células dendríticas.

Aplicando la técnica de los microarreglos, el mismo grupo de investigadores evaluó el efecto que produce el extracto sobre los cambios en la expresión génica asociados con un proceso inflamatorio y demostró que el extracto de la planta regula la respuesta por medio de la subexpresión del NF-B, IL-12, IL-12R, CXCR4, IL-6, MMP9, MMP13, Pik3r2, Pik3cb y de la sobreexpresión del antagonista de IL-1 (IL-1R $\alpha$ ) y del Hsp70 que es estimulador de la producción de IL-10. Al término del estudio (33 días después de administrar ACF) el extracto indujo la sobreexpresión de factores de crecimiento de fibroblastos, mediadores que ejercerían acción sobre el proceso de cicatrización.

El extracto, administrado por vía intraperitoneal, intranasal y de manera tópica, mostró importante actividad; sin embargo, por vía oral no fue activo en los modelos experimentales diseñados. La aplicación del extracto por vía nasal en una dosis de 0.50 mg/fosa produjo, en la fase temprana del desarrollo del edema plantar inducido con carragenina (0-3 horas), un efecto antiedematoso de menor intensidad que el observado con la dosis de 100 mg por vía intraperitoneal; por el contrario, en la fase tardía (3-7 horas) el efecto del extracto administrado vía nasal fue sostenido y superior al registrado con la administración intraperitoneal.

Con el modelo del edema auricular inducido con TPA en el ratón se demostró una interacción de tipo sinergia, entre la indometacina y el extracto vegetal. El comportamiento del diclofenaco con el extracto fue diferente, las combinaciones en la proporción 1:1; 1:2 y 2:1 mostraron interacción antagonista. Se demostró también un sinergismo producido por la combinación de dexametasona y el extracto aplicados por la vía

nasal en el modelo del edema plantar inducido con carragenina en el ratón. El extracto tuvo una potencia 4-6 veces mayor que la de la dexametasona, un agente antiinflamatorio que en ocasiones es utilizado vía nasal para tratar la rinitis e inflamación nasal. Por medio del análisis iso-bolográfico y la prueba "t" de Student se determinó que la interacción en las combinaciones evaluadas es de tipo sinérgico.

El extracto de *S. angustifolia* fue también evaluado en los modelos clásicos de analgesia *in vivo*, y demostró que la administración intraperitoneal del extracto inhibe las contracciones inducidas con ácido acético en el ratón y fue también activo en los modelos de la plancha caliente y de analgesia en la cola. Es importante mencionar que la naloxona no revirtió el efecto observado con el extracto lo que permite asumir que el efecto no se relaciona con los receptores opioides.

También se ha difundido un efecto antiespasmódico. Estudios realizados con preparaciones *in vitro* de musculatura lisa intestinal de cobayo, precontraída con concentraciones elevadas de potasio [60 mM], mostraron que el extracto de esta especie posee una actividad espasmolítica, especialmente con los extractos de polaridad intermedia (extracto de diclorometano) y alta (metanólico) de las partes aéreas de la planta, siendo la potencia del efecto dos veces menor a la que presenta la papaverina en el mismo modelo. En anillos de tráquea de cobayo, se determinó la potencia del efecto relajante que tiene el extracto sobre los tejidos precontraídos con los agonistas histamina y ácido araquidónico.

El análisis bibliográfico mostró que no existen reportes sobre posibles efectos tóxicos de esta planta. Por esta razón, el grupo de trabajo encabezado por la Doctora Mariana Meckes-Fischer, realizó las evaluaciones de toxicidad. En ratas tratadas (intraperitonealmente) con el extracto, se determinó una  $DL_{50} = 350$  mg/kg, parámetro que tuvo un valor significativamente más elevado en el grupo de ratones tratados con el producto por la vía oral ( $DL_{50} = 2\ 150$  mg/kg). Un estudio de toxicidad subaguda realizado en las ratas, considerando la administración *i.p.* de dosis variables en un rango de 12,5 a 50 mg/kg por 14 días consecutivos, no mostró mortalidad en los grupos tratados. Los parámetros en la orina de los animales tratados con el extracto no fueron significativamente diferentes a los del grupo control, y en las muestras séricas se observó un ligero incremento de los niveles de triglicéridos con la dosis más alta.

A partir de la información científica acumulada por los diferentes trabajos interdisciplinarios, fue posible proponer la elaboración de un fitomedicamento a base de una formulación farmacéutica del extracto de *S. angustifolia* para su administración tópica y la evaluación de su eficacia y tolerabilidad en pacientes con osteoartritis de la mano (OAM).

Con las partes aéreas de *S. angustifolia*, una vez secas y molidas, se realizó un macerado en diclorometano. El extracto resultante se concentró y se llevó a sequedad. En estas condiciones se realizó su estandarización química que consistió en la cuantificación del contenido de compuestos activos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). De esta manera, se midió la concentración de las hidroxycumarinas (escopoletina y tomentina) y de un derivado del ácido 2-(1,8-dihidroxi-4-isopropil-6-metil-7-metoxi) naftoico. Su cuantificación se realizó por el método de estándar externo y su identificación mediante los tiempos de retención y comparación de sus espectros. La elaboración de la formulación farmacéutica estuvo basada en el empleo de carbopol No. 940 al cual se añadió agua estéril para la obtención de un gel. El extracto seco y estandarizado fue disuelto en polietilenglicol 200 y una vez disuelto se añadió al gel hasta obtener una concentración al 1 %. La formulación fue sometida a pruebas de control de calidad y envasada en tubos colapsables con un volumen de 15 ml.

Para la realización del estudio clínico se elaboró un medicamento control, el cual fue preparado con diclofenaco al 2 %. Este medicamento, también en gel, fue envasado en tubos colapsables idénticos a los del tratamiento experimental. El proyecto clínico fue evaluado y autorizado por el comité de investigación en salud del Instituto Mexicano del Seguro Social. Finalmente se realizó un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con diclofenaco. Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis de la mano (OAM). El diagnóstico se basó en los criterios del *American College of Rheumatology*, modificados por Atman. Además de cumplir con los criterios señalados, la mano más afectada debería presentar: a) dolor con una intensidad de al menos grado 4 de acuerdo con la Escala Analógica Visual (EVA 0-10); b) al menos cinco puntos en el índice algo funcional de la mano; c) Confirmación radiológica de OAM en dos o más articulaciones; d) estar de acuerdo con participar en el estudio y e) firmar una carta de consentimiento informado. En el estudio no se incluyeron pacientes que hubieran consumido medicamentos antiinflamatorios durante los últimos diez días antes de iniciar el estudio, ni analgésicos durante los últimos tres días. No se incluyeron pacientes inmunodeprimidos, diabéticos o con hipertensión arterial, así como tampoco embarazadas, farmacodependientes, alcohólicos o que padecieran alguna alteración mental. No fueron incluidos en el estudio los pacientes con OAM secundaria resultantes de otras causas diferentes a la degeneración articular, tales como: traumatismos en la mano o en el brazo en los últimos dos meses, con dolor residual tras un traumatismo o manejo posquirúrgico, con dolor y rigidez debido

a tejidos en fase de cicatrización, con tendinitis, con síndrome del túnel carpiano o síndromes de compresión nerviosa, con alergia conocida o intolerancia al diclofenaco o a la especie vegetal utilizada.

En el estudio realizado se incluyeron 130 pacientes que se distribuyeron al azar en dos grupos (con 65 pacientes cada uno) a los que de forma aleatoria se les asignó uno de los dos tratamientos, que consistieron en: a) tratamiento experimental en una presentación en gel para administración tópica que contenía extracto de *S. angustifolia* a una concentración del 1 %, estandarizado en su contenido de hidroxycumarinas y b) tratamiento control, que consistió en un gel para administración tópica que contenía diclofenaco al 2 %. Ambos tratamientos fueron administrados tres veces al día durante cuatro semanas.

En el análisis de resultados se consideraron los valores obtenidos de las evaluaciones clínicas semanales y solo se incluyeron 55 (84,6 %) y 58 (89,2 %) pacientes de los grupos experimental y de control, respectivamente. Lo anterior debido a que hubo 17 pacientes que abandonaron el tratamiento, 10 (15,3 %) del grupo experimental y siete (10,7 %) del grupo control, sin encontrar ninguna diferencia estadística significativa. En todos los casos, la salida del estudio se debió a razones personales no relacionadas con los tratamientos recibidos. El análisis de resultados mostró que 42 pacientes del grupo experimental y 43 del grupo control habían recibido tratamiento previo para OAM. El fármaco más utilizado por los pacientes fue diclofenaco y, en la mayoría de los pacientes, el tiempo de administración del tratamiento fue < 1 mes (39 pacientes en el grupo experimental y 36 en el grupo control).

Uno de los aspectos más relevantes de la sintomatología de los pacientes fue la presencia de dolor. La intensidad del dolor se midió con la Escala Visual Analógica (VAS), empleando la escala categórica. En la mayoría de los pacientes (89,2 % del grupo experimental y 95,3 % del grupo control), el dolor estaba presente en los cinco dedos de ambas manos, sin la presencia de ninguna diferencia significativa entre los grupos. Otro aspecto clave en la sintomatología de los pacientes fue la rigidez en las articulaciones de las manos. Del grupo control, el 95,3 % (62) de los pacientes experimentaron rigidez en las manos por las mañanas. Del mismo modo, el 96,9 % (63) pacientes del grupo experimental presentaron el mismo síntoma. Esta sintomatología se presentó principalmente en las falanges de los pacientes en ambos grupos (95,3 % del grupo experimental y 89,2 % del grupo control). El tiempo de la rigidez fue < 30 min en 28 (43 %) pacientes del grupo experimental y 21 (32,3 %) del grupo control; la rigidez duró 30 minutos en 16 (24,6 %) pacientes del grupo experimental y en 13 (20 %) del grupo

control, mientras que la rigidez duró > 30 minutos en 19 (29,2 %) pacientes del grupo experimental y en 28 (43 %) del grupo control. Un total de cinco de los pacientes incluidos en ambos grupos no presentaron rigidez cuando comenzó el estudio.

El índice *algo-funcional* de la mano se empleó para evaluar la gravedad del dolor. Este es un método validado que permite medir la movilidad, la rigidez y el dolor, con preguntas que analizan diferentes aspectos de la vida diaria del paciente.

Al comienzo del estudio, 35 (53,8 %) pacientes del grupo experimental y 34 (52,3 %) del grupo control presentaron inflamación de la mano. De estos, 28 (43,07 %) pacientes del grupo experimental y 27 (41,5 %) del grupo control tenían inflamación leve, mientras que seis (9,2 %) pacientes de cada grupo presentaron inflamación moderada y un paciente (1,5 %) de cada grupo presentó inflamación severa ( $p = 0,897$ ). Cuando se completó el tratamiento, este síntoma (inflamación de la mano) estaba presente en solo dos (3,6 %) pacientes del grupo experimental y en un (1,7 %) paciente del grupo control.

La deformación de la mano estuvo presente en 65 (100 %) pacientes del grupo experimental y en 64 (98,4 %) del grupo control. Predominó la deformación leve y estuvo presente en 38 (58,4 %) pacientes del grupo experimental y 35 (57,8 %) del grupo control. La deformación se identificó principalmente en las falanges de los cinco dedos de ambas manos.

Hubo crepitación de la mano en 45 (69,2 %) de los pacientes tratados con el fármaco experimental y en 44 (67,6 %) de los tratados con el fármaco control. El factor reumatoide se informó como positivo en seis (9,2 %) y en tres (4,6 %) pacientes de los grupos experimental y control, respectivamente, sin encontrar una diferencia estadística entre los grupos.

Un número importante de participantes de ambos grupos presentó dificultades para cerrar las manos. El fitomedicamento elaborado con el extracto de *S. angustifolia* disminuyó progresivamente el porcentaje de pacientes que presentaron esta sintomatología, así como la intensidad de la dificultad. El tratamiento experimental fue capaz de reducir el dolor en los pacientes tratados de manera similar al tratamiento de control. La intensidad del dolor se midió con el VAS (mejora), en el que 0 significa que no hay mejoría y 10 significa una mejoría completa. No hubo diferencia estadística significativa entre los dos grupos.

La eficacia terapéutica en los pacientes incluidos en el grupo experimental fue del 89 % (49), con una mejora del 100 % en 22 pacientes

(44,9 %), 90 % en 11 pacientes (22,4 %), 89 % en nueve pacientes (18,3 %) y 70 % en seis (11,3 %) pacientes, sin diferencias estadísticas significativas encontradas entre los grupos de estudio ( $p = 0,228$ ). No se encontraron efectos adversos durante el lapso del tratamiento en ninguno de los pacientes, ya sea en el grupo experimental o en el grupo control.

El fracaso terapéutico estuvo presente en seis (10,9 %) y cinco (8,6 %) pacientes de los grupos experimental y control, respectivamente. El éxito terapéutico estuvo presente en la misma proporción que la efectividad terapéutica.

En conclusión, es posible afirmar que la administración tópica, durante 4 semanas, del fitomedicamento como una formulación de gel elaborada con el extracto estandarizado de *Sphaeralcea angustifolia* al 1 %, mostró gran eficacia terapéutica y plena tolerabilidad en los pacientes con OAM.

Con el fin de ubicar la importancia de los resultados obtenidos con la experimentación del producto desarrollado con *Sphaeralcea angustifolia*, es importante señalar que la OAM es uno de los trastornos reumáticos más frecuentes en la población y que en muchas ocasiones llega a causar incapacidad del paciente debido al dolor, la rigidez y la deformación de las manos. Estas manifestaciones clínicas afectan de manera importante la calidad de vida de las personas. Se trata de una enfermedad altamente incapacitante y es una de las causas de mayor demanda de servicios en el primer nivel de atención del sector salud. Desde hace más de una década, ocupa el primer lugar como causa de discapacidad y el noveno como causa de muerte prematura. Es un padecimiento de evolución crónica, por lo que se requiere de un tratamiento eficaz y en ocasiones de posología frecuente. En la actualidad, se cuenta con una importante gama de medicamentos químico-farmacológicos de uso sistémico, de los cuales, algunos mejoran de forma importante los síntomas de los pacientes con OAM, pero el inconveniente de estos fármacos es que causan efectos adversos, en ocasiones muy severos, por lo que con frecuencia el paciente tiende a abandonar el tratamiento y recurrir a otras opciones.

La OAM representa un problema de salud mundial y el costo anual para su tratamiento, solamente en los Estados Unidos de América, se estima que es superior a los 60 mil millones de dólares al año. En México afecta a casi dos millones de mexicanos y se estima que 800 mil pacientes sufren de incapacidad por esta enfermedad (Coordinación de Comunicación Social del IMSS, 2008). Sin embargo, se ha señalado que en estudios radiológicos se encuentra evidencia del padecimiento en aproximadamente 6 millones de personas, de los cuales, únicamente el 30 % manifiesta sintomatología temprana.

## ***Ageratina pichinchensis* (Asteraceae)**

La especie vegetal *Ageratina pichinchensis* tiene como sinónimos *Eupatorium aschembornianum* y *Eupatorium bustamenta*. Es un arbusto de tallo erguido de hasta 1,5 metros de altura, que se utiliza en la medicina tradicional de México en el Estado de Morelos. Tres o cuatro hojas frescas o secas se suelen macerar en medio litro de alcohol durante varios días. La solución resultante se utiliza para su aplicación local en la piel y sirve para cicatrizar llagas.

En 1982 se reportó el primer estudio científico de esta planta, en el cual se evaluaron, a través de procedimientos químicos y farmacológicos, varias plantas del género *Ageratina*. De una de ellas, la *A. pichinchensis*, se aislaron dos compuestos biológicamente activos: la dimetoxi-ageratocromona y ageratocromona. En el año 2003 se reportó otro estudio que tuvo como fin identificar la actividad antifúngica de 9 plantas de uso médico tradicional en México, en el que *A. pichinchensis* mostró una importante actividad contra *Trichophyton rubrum* y *T. menthagrophytes*. En ese mismo año se reportó otro estudio en el que se difundió el hallazgo de dos benzofuronas de las partes aéreas de *A. pichinchensis*, también con actividad antimicrobiana.

Recientemente, con el fin de evaluar el riesgo de irritación que pudiera causar el extracto vegetal en la piel, se efectuaron pruebas de sensibilidad. Se utilizaron técnicas ya establecidas en conejos, en las que se evaluaron diferentes concentraciones del extracto hexánico de la planta (desde un 10 % hasta un 50 %). Con los datos obtenidos se calculó el índice de irritación primaria (IPP), que para este extracto fue de 0,1; por esta razón, se concluyó que el extracto tradicional obtenido de esta especie no produce irritación dérmica.

Con base en los trabajos interdisciplinarios realizados previamente con productos obtenidos de *A. pichinchensis*, nuestro grupo de investigación ha elaborado formulaciones farmacéuticas para su administración tópica que contienen el extracto estandarizado con el fin de evaluar su eficacia terapéutica y tolerabilidad en pacientes. En todos ellos se trata de estudios clínicos doblemente cegados, aleatorizados y controlados.

Se desarrolló una preparación farmacéutica en crema con un extracto de *Ageratina pichinchensis* estandarizado en su contenido de enecalinol que se evaluó en pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio de *Tinea pedis*. El fitomedicamento se administró de forma tópica diariamente durante cuatro semanas y su efecto se comparó con un medicamento

químico-farmacéutico que contenía ketoconazol al 2 %. En un total de 120 pacientes se pudo observar que la eficacia terapéutica del fitomedicamento fue del 80,3 %, mientras que la del tratamiento control (ketoconazol) fue del 76 %. Por su parte, solo en los pacientes que fueron tratados con el fitomedicamento no se evidenciaron efectos adversos.

Uno de los padecimientos más frecuentes de la piel y sus anexos es la invasión de las uñas por hongos, y se conoce como onicomiosis. Ocurre con mayor frecuencia en las uñas de los pies, pero puede estar presente en las uñas de las manos. La frecuencia es tan alta que en algunos sectores de la población y en ciertos rangos de edad afecta a uno de cada tres individuos. Es un trastorno crónico y de difícil tratamiento ya que requiere de la aplicación de medicamentos por periodos largos de 3 y hasta 6 meses. La administración de medicamentos antifúngicos por vía oral produce efectos adversos que por lo general inducen el abandono del tratamiento y consecuentemente el fracaso terapéutico. Con el extracto estandarizado de *A. pichinchensis* se elaboró un fitomedicamento para su administración tópica. La formulación se realizó utilizando una laca cosmética para las uñas a la que se le adicionó el extracto vegetal estandarizado en su contenido de encetalina. En este caso, el extracto vegetal fue previamente decolorado para lograr el cegamiento de la mancha clínica.

Se realizó un estudio clínico, doble ciego, para evaluar la eficacia terapéutica y tolerabilidad del fitomedicamento en las uñas de pacientes con diagnóstico confirmado por la clínica y por el laboratorio de onicomiosis. El medicamento que se utilizó como control, consistió en una formulación usando la laca en una presentación idéntica al fitomedicamento, pero elaborada con ciclopirox al 8 %. Los dos medicamentos fueron distribuidos al azar entre los pacientes y administrados de manera tópica en un esquema controlado durante 6 meses.

Se incluyeron un total de 110 pacientes en el estudio clínico, 55 de ellos fueron tratados con medicamento elaborado con el extracto estandarizado de *A. pichinchensis* (grupo experimental) y 55 con el medicamento que contenía ciclopirox (grupo control). El 71,1 % de los pacientes del grupo experimental y el 80,9 % del grupo control mostraron eficacia terapéutica, mientras que el 59,1 % y el 63,8 % del grupo experimental y control, respectivamente, lograron eficacia micológica. Se observó éxito terapéutico en el 55,1 % y el 63,8 %, respectivamente. Ningún paciente exhibió efectos secundarios intensos. Se pudo evidenciar que el extracto de *A. pichinchensis*, administrado de forma tópica, es eficaz en el tratamiento de pacientes con onicomiosis.

Con la intención de generar parámetros farmacéuticos más precisos, se realizó un segundo estudio clínico, doble ciego, que tuvo la intención de identificar la concentración con mayor eficacia terapéutica sin generar efectos colaterales en los pacientes. El estudio comparó la eficacia y tolerabilidad terapéutica 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. En un total de 103 pacientes, se pudo identificar eficacia terapéutica en el 67,2% de los pacientes que recibieron el medicamento al 12,6%, mientras que los pacientes que fueron tratados con el mismo medicamento al 16,8% presentaron una eficacia terapéutica del 79,1%. Se concluyó que la formulación con una concentración del extracto de *A. pichinchensis* al 16,8 % posee mayor eficacia terapéutica.

Posteriormente, y debido a que la *Tinea pedis* interdigital es la forma más severa del padecimiento, se realizó un tercer estudio clínico para evaluar la eficacia terapéutica en pacientes que presentaban esta condición. En este estudio se evaluaron dos concentraciones del extracto estandarizado de *A. pichinchensis*: uno que contenía 0,76% de enecalina (grupo 1), y otro que contenía el doble (1,52%) (grupo 2), siendo comparados con un medicamento a base de ketoconazol al 2% (grupo 3). Los medicamentos elaborados como una formulación en crema fueron administrados de manera tópica interdigital, diariamente y durante 4 semanas, en pacientes con diagnóstico plenamente confirmado. Se estudió un total de 160 pacientes y, al final del tratamiento, se logró la curación completa del 34,1% del grupo 1, del 41,8% del grupo 2 y del 39,53% del grupo 3. Se pudo observar que ambas concentraciones del extracto fueron eficaces pero que el mejor resultado se logró con la concentración más alta.

Recientemente, mediante modelos de experimentación *in vivo*, se confirmó que el extracto de *Ageratina pichinchensis* posee también un efecto cicatrizante. Esta propiedad se evidenció a través de un estudio histopatológico, comprobando que el extracto genera, en el borde de la herida cutánea, la formación de numerosos fibroblastos, fibras de colágena, elastina, folículos pilosos y neoplasmas vasculares, característicos de un proceso regenerativo y de completa cicatrización.

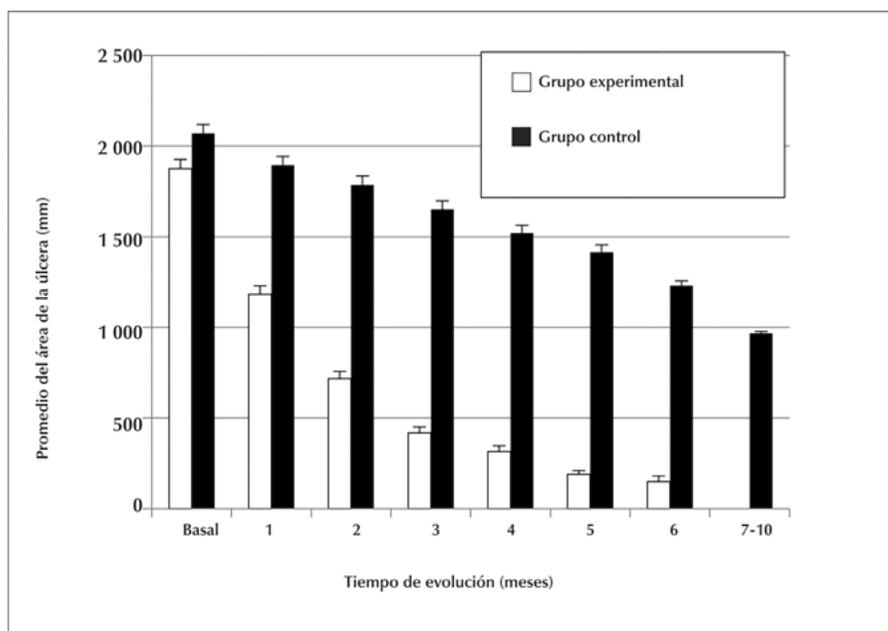
Basados en los diferentes trabajos de farmacología experimental orientados a identificar el efecto cicatrizante del extracto de *A. pichinchensis* y mediante el análisis de su mecanismo de acción, se diseñó un fitomedicamento de aplicación tópica que contiene un extracto estandarizado en su contenido de 7-O-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-galactina, para ser evaluado en pacientes con diagnóstico de úlceras venosas crónicas. En la preparación del tratamiento de control, se empleó alginato de propilenglicol

al 7 %. La presentación se hizo en tubos de crema y empacaron de igual manera para permitir el estudio doble ciego. El proyecto fue previamente autorizado por el Comité Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio clínico, procedimiento experimental prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado, fue realizado en pacientes con diagnóstico de úlcera venosa crónica en las piernas. Treinta y cuatro pacientes fueron incluidos durante un período de estudio de un año. Se organizaron al azar dos grupos de tratamiento, cada uno con 17 pacientes. Ambos tratamientos se administraron una vez por semana en el área de la herida, hasta que se logró su completa curación dentro de un período de observación de un máximo de 10 meses. El procedimiento se evaluó en cada paciente dos veces al mes con revisión clínica, seguimiento fotográfico y mediciones planimétricas para reportar el tamaño de la herida.

Algunos pacientes abandonaron voluntariamente el estudio, la mayoría perteneciente al grupo control. Desafortunadamente, tres de estos casos del grupo control se debieron a la falta de mejoría de su lesión, mientras que los tres casos restantes lo hicieron por razones personales no vinculadas al estudio. En el grupo experimental, dos pacientes se retiraron del estudio, pero ninguno por razones relacionadas con el tratamiento. Después de tres meses de tratamiento, 11 pacientes permanecieron en el grupo control y 15 en el grupo experimental. Este número se mantuvo hasta el final del estudio. La figura 2 ilustra el tamaño del área de la úlcera en el momento de ingreso, así como la evolución de la úlcera durante los 10 meses siguientes. Nótese que el mayor número de curaciones completas de las heridas se alcanzó al tercer mes de tratamiento y que el fitomedicamento fue claramente más eficaz.

El período más largo de administración del tratamiento con el extracto de *A. pichinchensis* fue de 8 meses (tiempo requerido para que la última úlcera sanara por completo), mientras que en el grupo control, el tratamiento se administró incluso hasta después de 10 meses en dos pacientes. La disminución del tamaño de la úlcera fue significativamente mayor en pacientes que recibieron el tratamiento con el extracto. En el segundo mes de tratamiento, 9 de los 17 pacientes del grupo experimental ya habían logrado la cicatrización completa de la herida, mientras que en el grupo control solo 3 de los 17 pacientes alcanzaron la cicatrización completa. En cada uno de los meses de análisis, el número de úlceras curadas fue significativamente mayor siempre en el grupo experimental. Todas las úlceras en el grupo experimental habían cerrado completamente el mes 8 de tratamiento, mientras que en el grupo control, los pacientes requirieron de más tiempo.



**Fig. 2.** Tamaño promedio del área de la úlcera en la condición basal y el efecto producido por el tratamiento experimental (extracto estandarizado de *Ageratina pichinchensis*) y el tratamiento de control (alginato de propilenglicol) sobre su evolución durante el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Con respecto a las variables de salida, todos los pacientes del grupo experimental que concluyeron el estudio (15) presentaron eficacia terapéutica y tolerabilidad; por lo tanto, el éxito terapéutico fue del 100% en este grupo. En el grupo control, tres pacientes se retiraron del estudio debido a la falta de mejoría, mientras que el 81,8% de los 11 pacientes que completaron el tratamiento exhibieron efectividad terapéutica y tolerabilidad. Con base en los resultados obtenidos, fue posible concluir que el fitomedicamento a base de extracto de *A. pichinchensis* fue claramente eficaz en el tratamiento y curación de las úlceras venosas crónicas de la piel de las piernas.

Por otra parte, actualmente existe clara evidencia de que la Diabetes mellitus es un problema de salud global, pero, además, lo es especialmente para México. El aumento en la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país genera gastos impresionantemente altos para el Sistema Nacional de Salud. Además, es importante constatar que la mayor parte de este gasto no es generado por la enfermedad en sí misma, sino por las complicaciones que genera. El 25% de los pacientes con diabetes

mellitus desarrollará, durante el curso de la enfermedad, úlceras por el llamado pie diabético.

Por esta razón y con base en los resultados de la experimentación realizada en modelos animales, ampliamos el uso del fitomedicamento de *A. pichinchensis* para ser evaluado en pacientes con úlcera por pie diabético. En este caso, el grupo de pacientes del grupo control positivo fue tratado con sulfadiazina de plata micronizada al 1 %. Los tratamientos se administraron de forma tópica y se evaluó su evolución hasta la curación completa de la úlcera. Todos los pacientes que concluyeron el estudio lograron la curación completa de la úlcera. Después de 6 semanas de tratamiento, el 77,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento con el fitomedicamento habían logrado la curación completa de la herida, lo mismo ocurrió con el 69,8 % de los pacientes del grupo control. Por lo tanto, se pudo concluir que el producto es capaz de mejorar el proceso de curación de la úlcera por pie diabético.

Finalmente, cabe señalar que por lo general se le otorga poca importancia a los padecimientos de la piel que se manifiestan como falta o inapropiada cicatrización. Es necesario resaltar que la piel es un órgano vital, siendo el órgano más grande del cuerpo, tiene una constante capacidad de regeneración que se mantiene activa las 24 horas del día porque cumple funciones muy importantes para el equilibrio fisiológico de todo el organismo. La falta de atención a los padecimientos que afectan la piel genera complicaciones, situaciones de discapacidad y graves amputaciones. La atención y tratamiento de los trastornos de la piel es tan importante como el que se requiere para los padecimientos del metabolismo o del sistema nervioso, por lo que nos sentimos alentados en su manejo con este nuevo tipo de productos, los fitomedicamentos, que resultan notablemente más eficaces.

#### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- (1) Aguilar-Santamaría L, Ramírez G, Herrera-Arellano A, Zamilpa A, Jiménez JE, Alonso-Cortés D, Cortés-Gutiérrez EI, Ledesma N, Tortoriello J. Toxicological and cytotoxic evaluation of standardized extracts of *Galphimia glauca*. *J. Ethnopharmacol* 109: 35-40 (2007)
- (2) Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res*; 427 Suppl: S6-15 (2004)
- (3) Constantino-Casas P, León-González G, Nevárez-Sida A, Valencia-Huarte E, García-Contreras F. Consto-efectividad de ansiolíticos en

- los trastornos de ansiedad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 48: 303-308 (2010).
- (4) García RR. Estudio químico y efecto biológico de *Sphaeralcea angustifolia* Cavanilles & Don, planta de la herbolaria medicinal de México con actividad antiinflamatoria. Tesis de Doctorado, Instituto Politécnico Nacional (2006).
  - (5) Gaspar-Carrillo SP, Guevara UM, Covarrubias A, Leal L, Trejo A. Evaluación de la funcionalidad en pacientes con osteoartritis degenerativa. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 30(1):20-25 (2007).
  - (6) Gómez F, Quijano L, Calderón JS, Perales A, Ríos T. 2,2-dimethylchromenes from *Eupatorium aschemborniaum*. *Phytochemistry* 21 (8): 2095-2097 (1982).
  - (7) Herrera-Arellano A, Jiménez Ferrer JE, Zamilpa A, Morales Valdez M, Garcia Valencia CE, Tortoriello J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized double blind clinical trial controlled with lorazepam. *Planta Med* 73: 713-717 (2007).
  - (8) Herrera-Ruiz M., Jiménez-Ferrer J.E., DE Lima T.C.M., Aviles-Montes D., Pérez-García D., González-Cortazar M., Tortoriello J. Anxiolytic, and antidepressant-like activity of a standardized extract from *Galphimia glauca*. *Phytomedicine* 13: 23-28 (2006)
  - (9) Herrera-Ruiz M., González-Cortazar M., Jiménez-Ferrer J.E., Zamilpa A., Alvarez L., Tortoriello J. Anxiolytic effect of natural galphimines from *Galphimia glauca* and their derivatives. *J. Nat. Prod.* 69: 59-61 (2006b).
  - (10) Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int* 5; 112: 1-7 (2005). doi: 10.3238/arztebl.2005.0001.
  - (11) Jiménez- Ferrer E, Herrera M, Ramírez GR et al. Interaction of the natural anxiolytic Galphimine-B with serotonergic drugs on dorsal hippocampus in rats. *J Ethnopharmacol* 137:724-729 (2011).
  - (12) Juárez-Ciriaco M. Efecto del Extracto Diclorometánico de *Sphaeralcea angustifolia* sobre la Expresión de Citocinas Pro y Antiinflamatorias en un Modelos de Ratas Artríticas. Tesis de Maestría en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana, Octubre (2008).
  - (13) Juárez-Ciriaco M, Román-Ramos R, González-Márquez H, Meckes-Fischer M. Efecto de *Sphaeralcea angustifolia* sobre la expresión de las citocinas pro y antiinflamatorias. *LabCiencia (con noticias técnicas del laboratorio)*, 21-23 (2009).
  - (14) Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National

- Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Archives of General Psychiatry, 62: 617-627 (2005). Ver en: <http://www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/any-anxiety-disorder-among-adults.shtml>
- (15) Martínez M. Las Plantas Medicinales de México. pp.239. Martínez, M. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de Cultura Económica, México, D.F. (1979),
- (16) Meckes M, David-Rivera AD, Nava-Aguilar V, Jiménez A. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw edema. Phytomedicine, 11: 446–451 (2004).
- (17) Medina-Mora ME, Borges G, Lara Muñoz C, Benjet C, Blanco Jaimes J, Fleiz Bautista C, Villatoro Velázquez J, Rojas Guiot E, Zambrano Ruíz J, Casanova Rodas L, Aguilar-Gaxiola S. Prevalencia de los trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. Salud Mental 26: 1-16 (2003)
- (18) Mendonca Junior FJ, Scotti L, Ishiki H, Botelho SP, Da Silva MS, Scotti MT. Benzo- and Thienobenzodiazepines: Multi-target Drugs for CNS Disorders. Mini Rev Med Chem 15: 630-647 (2015).
- (19) Mental Health Atlas 2011, Organización Mundial de la Salud (OMS). En [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9799241564359\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9799241564359_eng.pdf?ua=1)
- (20) Monroy-Ortiz C, Castillo P. Plantas medicinales utilizadas en el estado de Morelos. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México pp. 61-62 (2000).
- (21) Navarro-García VM, González A, Fuentes M, Avilés M, Rios MY, Zepeda G, Rojas MG. Antifungal activities of nine traditional Mexican medicinal plants. J Ethnopharmacol 87: 85-88 (2003).
- (22) Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. Psychopharmacology, 2010; 207: 535-545.
- (23) Porta-Aponte T, Olivera-Fernández A, Palma-Mora S, Monteagudo GL, González-Pérez D. Pruebas Dérmicas y oftálmicas a un extracto etanólico de *Bixa orellana*; Medicentro 5: 1-5 (2001).
- (24) Rios MY, Aguilar-Guadarrama AB, Navarro V. Two New Benzofuranes from *Eupatorium aschembornianum* and their Antimicrobial Activity. Planta Méd; 69: 967-970 (2003).
- (25) Romero-Cerecero Ofelia, Rojas Gabriela, Navarro Víctor, Herrera-Arellano Armando, Zamilpa-Álvarez Alejandro, Tortoriello Jaime. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* on patients with tinea pedis. A double blind clinical trial. Planta Med 72: 1257-1261 (2006).

- <sup>(26)</sup> Romero Cerecero O, Zamilpa A, Jiménez Ferrer JE, Tortoriello J. Exploratory study on the effectiveness of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with chronic leg ulcers. *Planta Med* 78: 304-310 (2012)
- <sup>(27)</sup> Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Díaz-García ER, Tortoriello J. Pharmacological effect of *Ageratina pichinchensis* on wound healing in diabetic rats and genotoxicity evaluation. *J Ethnopharmacol*, 156: 222-227 (2014).
- <sup>(28)</sup> Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Tortoriello J. Effectiveness, and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, controlled pilot study. *Planta Med* 81: 272-278 (2015).
- <sup>(29)</sup> Rzedowski J, De Rzedowski GC. *Flora Fanerogámica del Valle de México*. Editado por: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, México D. F., e Instituto de Ecología, México D. F. 1ra edición, pp. 454 (1985).
- <sup>(30)</sup> Valencia Collazos M. Trastornos mentales y problemas de salud mental. Día mundial de la salud mental 2007. *Salud Mental* 30: 75-80 (2007).

# Compuestos surgidos de plantas mexicanas con potencial terapéutico: una recopilación

*Alejandro Zamilpa y Dulce Lourdes Morales Ferra*

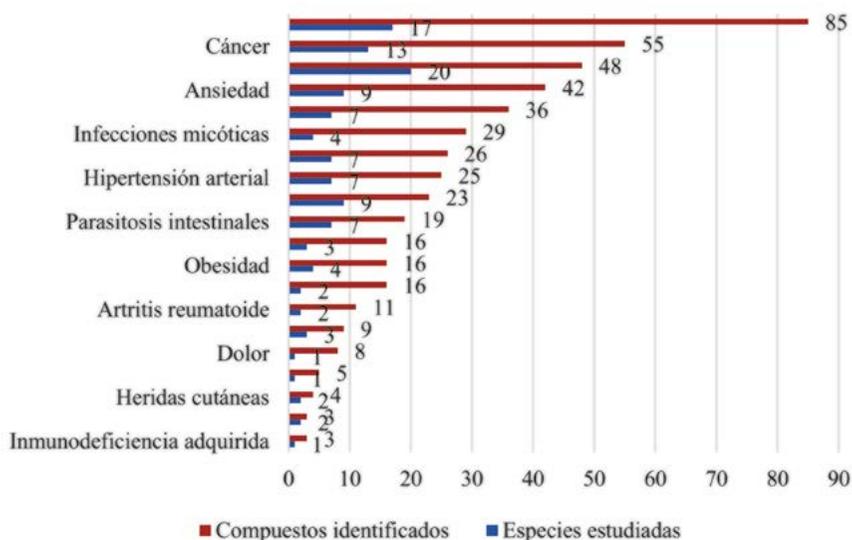
Desde su fundación en el año 1985, el Centro de Investigación en Medicina Tradicional y Desarrollo de Medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), denominado a partir de 1991 y hasta la fecha Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), ha llevado a cabo numerosos estudios de más de un centenar de especies vegetales utilizadas popularmente para el tratamiento de muy diversos padecimientos.

La actividad científica multidisciplinaria que caracteriza a este original grupo, en el que durante los más de 30 años de actividades ininterrumpidas han participado tres generaciones de investigadores, se ha concentrado en confirmar la potencial utilidad de las muy numerosas plantas locales usadas por la llamada Medicina Tradicional Mexicana en el manejo y tratamiento de diversos desórdenes y padecimientos. Entre estos, predominan los gastrointestinales, crónicos degenerativos, las enfermedades infecciosas y parasitarias de la piel y mucosas, algunas alteraciones del sistema nervioso central, tales como insomnio, ansiedad y depresión.

También se han explorado opciones para los padecimientos ginecológicos más comunes, para los desórdenes del sistema inmune e incluso, se ha abordado el estudio de los recursos usados para el tratamiento de la picadura del alacrán. Siendo el IMSS parte del Sistema Nacional de Salud, también han sido estudiadas las especies medicinales empíricamente utilizadas para el tratamiento del cáncer, diabetes, obesidad e hipertensión arterial que son características de la actual medicina social del país.

Un resumen del número de especies vegetales que se han estudiado como tratamiento potencial de los padecimientos mencionados, así

como, la cantidad de compuestos químicos identificados según el padecimiento se muestra en la figura 3 y, la información bibliográfica correspondiente se resume en las tablas anexas a este capítulo.



**Fig. 3** Compuestos químicos identificados y especies vegetales estudiadas por padecimiento en el Centro de Investigación Biomédica del Sur.

También nos parece importante destacar que la metodología desarrollada durante estos años ha permitido organizar, dentro de la misma institución, todos los estudios que se requieren para alcanzar la meta de generar fitomedicamentos, modernos y científicamente comprobados, que estén basados en la tradición herbolaria de la población del país; esto, por supuesto, sin dejar de reconocer la colaboración establecida con otras instituciones de investigación interesadas en el tema.

El CIBIS es hoy el único centro de investigación en México que lleva a cabo la implementación de toda la cadena de investigaciones científicas requeridas para evaluar las propiedades de las plantas medicinales: desde los estudios de tipo etnobotánico que dan cuenta detallada de los usos y características de los vegetales seleccionados, así como los de tipo fitoquímico y farmacológico que permiten la

identificación de los compuestos con potencial terapéutico y fundamentan la utilización de los extractos vegetales.

Los modelos de investigación farmacológica básica se realizan en modelos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*, que permiten fundamentar el mecanismo de acción de los extractos íntegros. Al mismo tiempo, se llevan a cabo los estudios complementarios de enfoque biotecnológico para obtener mejores rendimientos en la composición química del material vegetal y, sobre todo, el desarrollo de formulaciones químicamente estandarizadas de los extractos para generar su propuesta farmacéutica como fitomedicamentos. Finalmente, dentro de la misma institución (el Instituto Mexicano del Seguro Social) se han llevado a cabo todos los estudios de las propuestas desarrolladas en el CIBIS-IMSS para valorar en la clínica su utilidad terapéutica y promover su utilización en la medicina moderna del país.

A continuación, presentamos una reseña de los estudios realizados en el pasado con algunas de las plantas que dieron lugar al desarrollo de novedosos fitomedicamentos que han podido ser utilizados en la clínica con resultados exitosos y que provienen de las siguientes especies: *Ageratina pichinchensis*, *Galphimia glauca*, *Hibiscus sabdariffa*, *Psidium guajava*, *Solanum chrysotrichum* y *Solanum hispidum*.

## ***Ageratina pichinchensis***

Esta especie comenzó a estudiarse en el CIBIS a principios de este siglo con la intención de identificar los compuestos químicos responsables del potente efecto antifúngico atribuido popularmente a la planta. La selección de esta especie surgió de un análisis previo de las nueve especies mexicanas de *Ageratina* (*Asteraceae*) que se utilizan empíricamente para tratar enfermedades infecciosas de la piel. El extracto etanólico de las partes aéreas de *Ageratina pichinchensis*, planta popularmente conocida con el nombre de “axihuitl”, resultó ser el producto más activo contra los diversos dermatofitos evaluados. Los primeros compuestos descritos pertenecen al grupo de los benzofuranos tales como el 5-acetil-3 $\beta$ -angeloiloxi-2 $\beta$ -(1-hidroxiisopropil)-2,3-dihidrobenzofurano 1 y 5-acetil-3 $\beta$ -angeloiloxi-2 $\beta$ -(1-hidroxiisopropil)-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 2. Otros metabolitos secundarios descritos en el mismo extracto

son: 4-hidroxi-3,5-diprenilacetofenona 3, espeletona 4, enecalinalol 5,  $\beta$ -sitosterol 6 y estigmasterol 7. El compuesto 5 mostró una actividad antimicrobiana más amplia contra diversos tipos de microorganismos patógenos, mientras que los compuestos 1, 2 y 4 solo fueron activos contra los dermatofitos.

Años después se dieron a conocer los resultados del primer ensayo clínico que demostró la efectividad de la aplicación tópica de una crema antimicótica elaborada a partir de un extracto hexánico de *A. pichinchensis*, estandarizado en su contenido enecalinalol 5, y probado en pacientes con *Tinea pedis*. Posteriormente, se publicó un segundo ensayo clínico de otro fitofármaco elaborado con el mismo extracto, pero formulado como laca de aplicación tópica para el tratamiento eficaz de la onicomicosis.

Debido al éxito terapéutico obtenido, en 2009 se realizó un estudio químico más detallado del mismo extracto hexánico, en el que se identificaron los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7, así como, el O-metil-enecalinalol 8, sonorol 9, enecalina 10, taraxerol 11, y (+)- $\beta$ -eudesmol 12. En este estudio también se evaluó la actividad antimicrobiana de los compuestos puros 10, 11 y 12 contra los dermatofitos responsables de la infección por *Tinea pedis*, demostrándose que los tres productos estructuralmente relacionados con el enecalinalol 5 también son activos contra el dermatofito.

En esa misma ocasión el (+)- $\beta$ -eudesmol 12 fue sometido a una reacción de oxidación con ácido m-cloroperoxibenzoico y con permanganato de potasio ( $\text{KMnO}_4$ ), para obtener los derivados 12a y 12b, respectivamente. La transformación del doble enlace en el compuesto 12 como variante epóxido 12a produjo una disminución de su actividad antifúngica, mientras que la oxidación como cetona 12b propició la pérdida total de la bioactividad. Estos resultados permitieron demostrar que la presencia del doble enlace en 12 es la condición fundamental de todo este grupo de compuestos para preservar su actividad antimicrobiana y antifúngica.

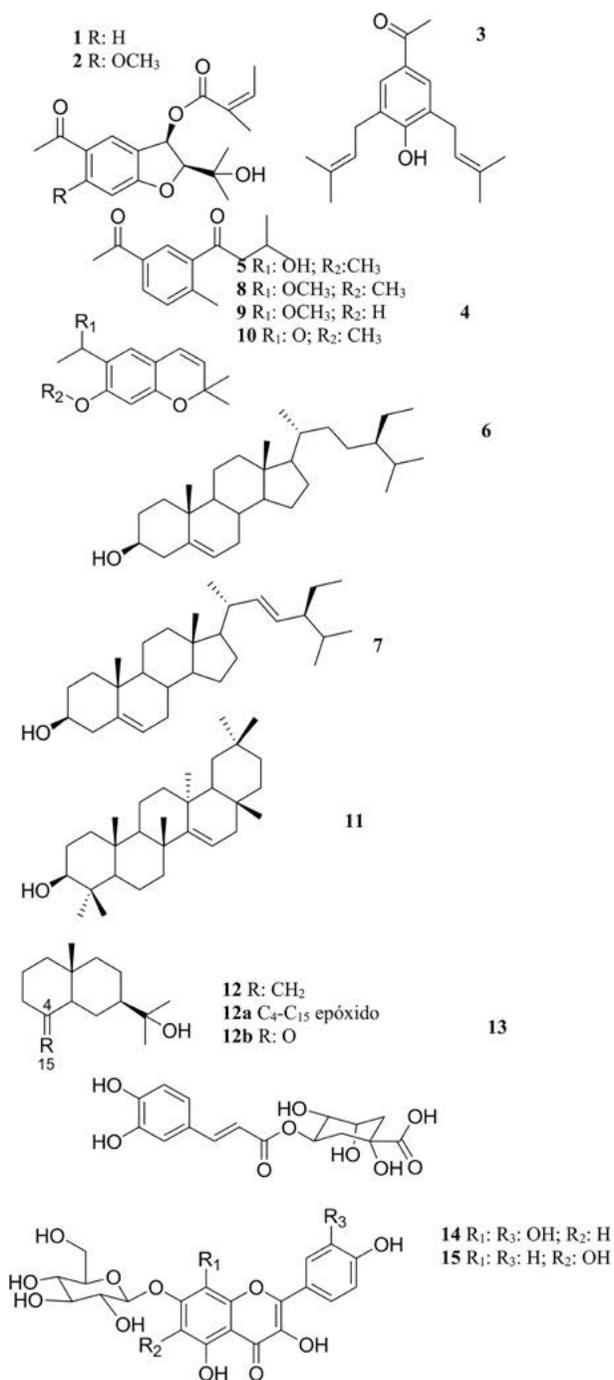
Tiempo después se dieron a conocer los resultados de la evaluación de otros extractos, los menos polares (hexano-acetato de etilo) y el acuoso, obtenidos de las mismas partes aéreas de *A. pichinchensis* y su capacidad de curar heridas en la piel. Los estudios demostraron que el extracto acuoso produce una clara reducción en el tiempo de cicatrización e

incrementa la proliferación celular sin presentar citotoxicidad alguna. Se estandarizó el contenido de enecalina 10 y ácido clorogénico 13 en el extracto acuoso para generar el producto que mostró mayor eficacia en los estudios clínicos.

Posteriormente, se publicaron los resultados de un ensayo clínico en pacientes con úlceras venosas crónicas que mostró la efectividad terapéutica y la tolerabilidad de la aplicación tópica de otra formulación elaborada con el extracto de hexano-acetato de etilo estandarizado en su concentración de 10. Además, con el objetivo de identificar los compuestos capaces de inducir la proliferación celular que se había observado previamente, se realizó un fraccionamiento químico bio-dirigido del extracto acuoso. La recristalización de las fracciones más activas permitió obtener los compuestos puros: 7-O-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-gospetina 14 y 7-O-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-galactina 15. Este trabajo hizo contribuciones sustanciales a lo que se conocía sobre el contenido bioactivo del extracto completo, ya que se identificó por primera vez en esta especie que el compuesto 15 es el que posee la mayor capacidad para estimular la proliferación celular. En el mismo estudio se realizó una evaluación de los efectos antiinflamatorios que se observaron con estos extractos y, finalmente, se evaluó la ausencia de toxicidad aguda y crónica en animales sometidos a las pruebas exigidas según la normatividad existente.

En otro estudio relacionado con la posible utilidad de algunos extractos de plantas medicinales para el manejo de las complicaciones cutáneas de la diabetes, se demostró que estos mismos extractos (acuoso y de hexano-acetato de etilo, estandarizados en su concentración de 7-O-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-galactina 15) mejoran el tiempo y forma de cicatrización de las heridas y lesiones cutáneas, evidenciándose su capacidad para promover la regeneración histológica del tejido, pero sin poseer genotoxicidad.

Por último, se realizaron tres ensayos clínicos más con otras formulaciones farmacéuticas preparadas con el extracto hexano-acetato de etilo estandarizado en su contenido de enecalinol 5 y enecalina 10 demostrándose su eficacia en el tratamiento de las úlceras en el pie diabético, en las aftas bucales y en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal (ver figura 4).



**Fig. 4** Estructuras de los compuestos bioactivos identificados en *Ageratina pichinchensis*.

## ***Galphimia glauca***

La *Galphimia glauca* (*Malpighiaceae*) es una planta muy utilizada en la medicina tradicional mexicana como un exitoso sedante para el tratamiento de diversas enfermedades nerviosas. Los estudios de esta especie se iniciaron en nuestro centro en el año 1992 con el propósito de valorar si el extracto metanólico de sus partes aéreas poseía efectos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC). El estudio realizado en cinco modelos neurofarmacológicos (*in vivo* e *in vitro*) confirmaría que este extracto posee notables efectos depresores.

Posteriormente, se realizó un estudio biodirigido orientado al aislamiento e identificación de los principios activos, resultando ser un triterpeno, hasta entonces desconocido, cuya elucidación estructural fue realizada por Toscano en 1993, llamándolo galphimina B16.

El triterpeno fue evaluado en varios modelos farmacológicos con el fin de caracterizar detalladamente su efecto depresor del SNC, encontrándose que, aunque la galphimina B no tiene un efecto anticonvulsivante significativo, sí ejerce una acción depresora específica sobre las regiones cerebrales que regulan la conducta motivacional. Por lo anterior, se analizó el efecto farmacológico de este compuesto en modelos de electrofisiología que demostraron que la galphimina-B modifica la frecuencia de descarga de las neuronas del área ventral tegmental. Estos efectos resultaron específicos, ya que esta molécula resultó capaz de inhibir, selectivamente, la descarga de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental. Con base en lo anterior, se evaluó la interacción de la galphimina B con el sistema del ácido gamma-aminobutírico (GABA), demostrándose que, a diferencia de las benzodiazepinas, sus efectos inhibitorios no se encuentran relacionados con este neurotransmisor.

En el 2005 se realizó un fraccionamiento biodirigido que utilizó el íleon de cobayo como sistema experimental para el aislamiento de cinco compuestos espasmolíticos. A partir de este fraccionamiento se identificaron: un nor-seco-triterpenoide (galphimina J17) y cuatro nor-seco-triterpenoides (galphimina A18, galphimina B16, galphimina E19, galphimina G21). Además, se obtuvieron ocho derivados de la galphimina E19 (galphimina F20 y los derivados 18a, 18b, 19a-19c, 17a, 19b) por modificación química de la lactona insaturada a-b, los enlaces olefínicos en los anillos A y E (ver figura 5), los grupos hidroxilo en el anillo B, o una combinación de estos. La evaluación farmacológica de todos estos compuestos demostró que las galphiminas B, A y F son las más activas, aunque las variantes A y F se encuentran en una proporción minoritaria en la planta.

También se realizó un estudio de correlación estructura-actividad, cuyos resultados sugieren la participación del doble enlace en el anillo E, así como de los grupos hidroxilo en los carbonos 4, 6 y 7 para explicar el incremento de la actividad biológica. Además, se enfatizó la relevancia del grupo OH libre en los carbonos 6 y 4 para explicar su actividad.

Con el objetivo de promover la utilización de la *Galphimia glauca* como recurso natural sedante y de obtener material controlado en su cultivo, en el 2005 se realizó un protocolo de micropropagación *in vitro* de la planta, obteniéndose material vegetal con un contenido de galphimina B similar al de las plantas silvestres. Por lo tanto, en el área de biotecnología, se desarrolló un método de cultivo de callos celulares de *G. glauca* en los que se logró controlar la producción de galphimina B y la de un nuevo compuesto relacionado, elucidado por comparación con los datos espectroscópicos, como 6-acetoxigalphimina B16a.

Un estudio de los extractos metanólicos preparados a partir de los callos obtenidos (utilizando íleon aislado de cobayo como sistema de prueba para evaluar efectos farmacológicos) demostró que el material vegetal más activo era el que tenía la mayor concentración de galphimina B. Es interesante destacar que la acumulación total de esta sustancia, en las condiciones de cultivo optimizadas, resultaron ideales en comparación con la obtenida con plantas silvestres.

Posteriormente se analizó el efecto de varios parámetros en la producción de este mismo compuesto en los cultivos de células suspendidas y se desarrolló un proceso para la producción de biomasa y acumulación de galphimina B; esta última resultó un 36 % más alta respecto a la acumulación en callos en comparación con la que se obtiene de plantas silvestres. Posteriormente, se prepararon extractos estandarizados en su contenido de galphiminas A18, B16 y E19, que fueron sometidos a pruebas de toxicidad preclínica en ratones, en los que no se observó ninguna muerte ni alteración histopatológica o bioquímica. Además, en pruebas realizadas *in vitro* no se encontraron efectos citotóxicos ni de genotoxicidad.

En el 2006 se realizó la evaluación del extracto de *G. glauca* estandarizado en el galphimina B en varios modelos conductuales que evidenciaron sus efectos ansiolíticos. En ese mismo año, se estudiaron los efectos ansiolíticos de las galphiminas A, B y E, así como sus derivados químicos obtenidos por acetilación (19d), hidrogenación del doble enlace C-1/C-2 (19c), hidrólisis básica seguida de hidrogenación del doble enlace C-1/C-2 (18b) y desacetilación (19b). Todos estos compuestos se evaluaron en ratones expuestos a la prueba del laberinto elevado.

También se demostró que la administración intraperitoneal de 16, 18, 18b y de una fracción rica en galphiminas (con una concentración

conocida de 18, 16 y 19) producen efectos ansiolíticos en los animales. Sin embargo, los compuestos 19, 19b, 19c y 19d carecen de este efecto. Estos resultados mostraron que la fracción rica en galphiminas tiene una actividad similar a la de las galphiminas más activas (18 y 16) y que, al igual que para la actividad espasmolítica informada anteriormente por González Cortázar, el principal factor responsable de la actividad ansiolítica de los compuestos fue la presencia de los grupos hidroxilo libres en los carbonos 4, 6 y 7 y la presencia del doble enlace en el anillo A.

Con base en todos estos resultados, se diseñó un nuevo fitomedicamento prototipo a partir del extracto metanólico de *C. glauca* estandarizado en su contenido de galphimina B en una presentación farmacéutica de capsulas para la vía oral. Este fitomedicamento fue evaluado en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con lorazepam en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. El tratamiento con el fitomedicamento logró disminuir la ansiedad en forma similar a la observada por una de las benzodiacepinas más frecuentemente prescritas, además evidenció una tolerabilidad considerablemente mayor.

Posteriormente, se ensayó un fitomedicamento elaborado con una fracción orgánica del extracto original estandarizada en su contenido de galphimina B (0,174 mg) que mostró una mayor eficacia ansiolítica que la obtenida con el tratamiento control (lorazepam) en un ensayo clínico doble ciego.

Considerando que el mecanismo de acción de este compuesto seguía siendo desconocido aunque ya se había demostrado que no tenía interacción con el sistema GABAérgico, Jiménez-Ferrer y otros evaluaron la interacción farmacológica entre 16 con los receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina 1A (5HT1A) y 5-hidroxitriptamina 2A (5HT2A) en las neuronas CA1 del hipocampo y se demostró una interacción entre 16 y el sistema serotoninérgico en el hipocampo dorsal, evidenciándose que el mecanismo de acción de este compuesto podría involucrar una serie compleja de acciones en diferentes sistemas neurotransmisores relacionados con el trastorno de ansiedad.

Continuando con el estudio de los compuestos de esta especie, en el 2014 se planteó obtener datos farmacocinéticos de la galphimina A18, el compuesto ansiolítico más abundante en *C. glauca*. El estudio farmacocinético se llevó a cabo en ratones, a los que se administró una dosis única de 18 por vía oral y se les tomaron muestras de sangre y cerebro. Los datos de las curvas de concentración-tiempo permitieron establecer los principales parámetros farmacocinéticos en dos modelos: uno o dos compartimentos, además se observó que esta molécula puede cruzar

la barrera hematoencefálica, confirmando que este compuesto puede acceder al órgano objetivo y actuar directamente en el SNC.

Considerando que el compuesto 19 es la galphimina más abundante, pero no presenta actividad ansiolítica, en este estudio, el compuesto galphimina E19 se transformó químicamente en galphimina A18, mediante una desacetilación, con una tasa de conversión superior al 80 %. Esta simple reacción representó una mejora importante en el proceso de producción del fitomedicamento ansiolítico estandarizado en galphiminas activas.

En el siguiente estudio realizado en compuestos aislados de esta especie, se demostró que la administración oral de galphimina A18 en ratones produce un efecto ansiolítico dependiente de la dosis, que no produce un efecto sedante asociado; además, se observó que 18 no interactuó con los fármacos ansiogénicos pentilentetrazol y bicuculina en la prueba del laberinto elevado, aunque sí interactúa con el efecto de la picrotoxina. En este estudio también se mostró que, de acuerdo con los registros electrofisiológicos, el efecto producido por 18 es diferente al de diazepam y sugiere que 18 no interactúa directamente con el sistema GABAérgico, mientras que sí fue capaz de modificar el efecto producido por picrotoxina, bicuculina y faclofeno, evidenciando mecanismo de acción diferentes.

Posteriormente, un extracto de *G. glauca*, una fracción rica en galphiminas, así como las galphiminas puras (G-A, G-B y G-E) fueron evaluadas en la prueba de catalepsia inducida por haloperidol y en el modelo de síntomas similares a la esquizofrenia aguda inducidos con ketamina en ratones. Con base en los resultados obtenidos, se pudo concluir que el extracto metanólico de *G. glauca* y la fracción rica en galphiminas potencian la catalepsia inducida por haloperidol y son capaces de bloquear los síntomas cognitivos asociados con la psicosis inducida por ketamina. Además, las galphiminas evaluadas pudieron interactuar con los medicamentos dopaminérgicos y glutamatérgicos y bloquear diferentes comportamientos asociados con algunos de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia inducida en los ratones.

Los estudios biotecnológicos de la especie también continuaron, esta vez evaluando la capacidad de células de *G. glauca* para producir galphimina B16 cuando están bajo un sistema de cultivo de dos etapas: la inmovilización celular y el cultivo en matraz agitado, encontrándose que aunque el rendimiento de 16 fue similar tanto en las células inmovilizadas como en las libres, las células libres acumularon 16 dentro de

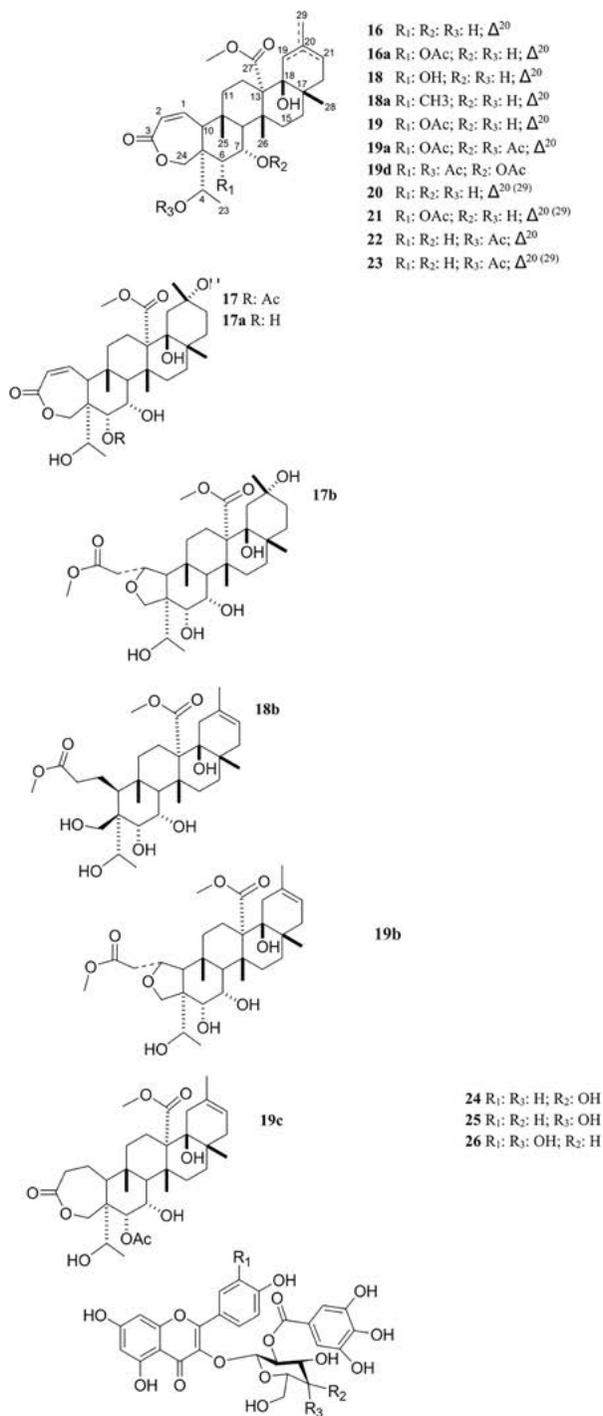
los compartimentos citoplasmáticos, donde no se pudo recuperar sin la ruptura celular, mientras que las células inmovilizadas excretaron hasta el 100 % del compuesto 16 producido. Posteriormente se estudió el uso de calcio y metil-jasmonato como una variable viable para estimular la producción y excreción de galphimina A18 y B16 en cultivos tipo lote de *G. glauca*.

Finalmente, en años recientes se evaluó el efecto de la administración por vía oral de un fitomedicamento elaborado a partir de una fracción rica en galphiminas estandarizada en 16 (53 mg/g) durante 10 semanas en dos ensayos clínicos. El primero de estos ensayos mostró la eficacia y seguridad del producto sin diferencias significativas respecto a los pacientes del grupo control (sertralina) en pacientes jóvenes con ansiedad social. En el siguiente ensayo se demostró la efectividad terapéutica del fitofármaco, sin diferencias significativas respecto al tratamiento control (alprazolam) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, pero mostrando menos casos de somnolencia diurna.

Por otro lado, considerando que *G. glauca* se usa para el tratamiento de diferentes enfermedades que tienen en común un proceso inflamatorio agudo o crónico, el efecto antiinflamatorio de tres extractos crudos (acetato de etilo, diclorometano y metanol) fue evaluado, y mediante la separación química biodirigida, González-Cortazar y otros identificaron algunos de los compuestos responsables de esta actividad en el 2014, sumándose a los estudios fitoquímicos realizados en esta especie. La separación química del extracto más activo (el extracto metanólico) permitió identificar a las galphiminas A18 y E19 como los principales compuestos antiinflamatorios. Además, el análisis de las relaciones estructura-actividad evidenció que la presencia de una función oxigenada en el carbono 6 es absolutamente necesaria para mostrar esta actividad.

Asimismo, en este trabajo se llevó a cabo el aislamiento y elucidación estructural de dos nuevos triterpenos denominados galphimina K22 y galphimina L23, y los tres flavonoides kaempferol 3-O- $\beta$ D-(2''-galloil)-glucopiranosido 24, kaempferol 3-O- $\beta$ D-(2''-galloil)-galactopiranosido 25 y quercetina-3-O- $\beta$ D-(2''-galloil)-galactopiranosido 26.

El estudio integral de esta especie en particular nos permite demostrar la importancia de los estudios químicos como principal herramienta para mantener la calidad constante de los fitomedicamentos diseñados, ya que un pequeño cambio en la configuración de las diversas estructuras químicas involucradas o de su concentración en la mezcla puede afectar su actividad biológica.



**Fig. 5** Estructuras de los compuestos identificados en *Galphimia glauca*.

## ***Hibiscus sabdariffa***

Además de sus aplicaciones culinarias, la especie *Hibiscus sabdariffa*, conocida en México como flor de Jamaica, posee múltiples aplicaciones terapéuticas, por lo que desde el 2004 hasta la época actual, nuestro centro de investigación ha venido realizando diversos estudios sobre su potencial antihipertensivo, antimicrobiano y antiobesogénico. El primero de estos estudios consistió en un ensayo clínico que comprobó la efectividad antihipertensiva y la tolerabilidad de una infusión de cálices secos de *H. sabdariffa*, estandarizada en 9,6 mg de sus antocianinas, sin diferencias significativas respecto al captopril. La estandarización de esta infusión se realizó mediante un método colorimétrico basado en la capacidad de las antocianinas para producir un color a pH 1,0 que desaparece a pH 4,5.

Otros dos ensayos clínicos realizados en pacientes hipertensos que reportaron resultados favorables en la eficacia terapéutica y seguridad del extracto acuoso estandarizado en antocianinas totales, fueron realizados en 2007 y 2016. En vista de los resultados positivos observados en uno de estos estudios que evidenció el efecto inhibitorio de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en pacientes hipertensos a los que se les administró el extracto acuoso, se publicó el aislamiento y caracterización de algunos de los principales componentes químicos responsables de esta actividad. Para el aislamiento de los compuestos se realizó un fraccionamiento guiado por bioensayo, usando HPLC preparativa en fase reversa y el ensayo de inhibición de la ECA *in vitro*, mientras que para la caracterización se utilizaron métodos espectroscópicos. Los compuestos identificados fueron las antocianinas cianidin-3-O-sambubiosido 27 y delphinidin-3-O-sambubioside 28 y mostraron una actividad inhibitoria de tipo competitiva.

El siguiente estudio tuvo como objetivo explorar el posible mecanismo de acción para valorar el efecto diurético del extracto acuoso de *H. sabdariffa*. El extracto presentó la siguiente composición química: 32,4 mg/g de delphinidin-3-O-sambubioside 28, 11,5 mg/g de cianidin-3-O-sambubiosido 27, 11,5 mg/g de quercetina 29 y 2,7 mg/g de ácido clorogénico 13. Como era de esperarse, en las fracciones de este extracto, la concentración de antocianinas disminuyó conforme disminuía la polaridad de los solventes utilizados, mientras que los flavonoides y el compuesto 13, aumentaron su concentración. La conclusión de este trabajo fue que los efectos diuréticos, natriuréticos y ahorradores de potasio de *H. sabdariffa* se deben, en parte, a la modulación de la

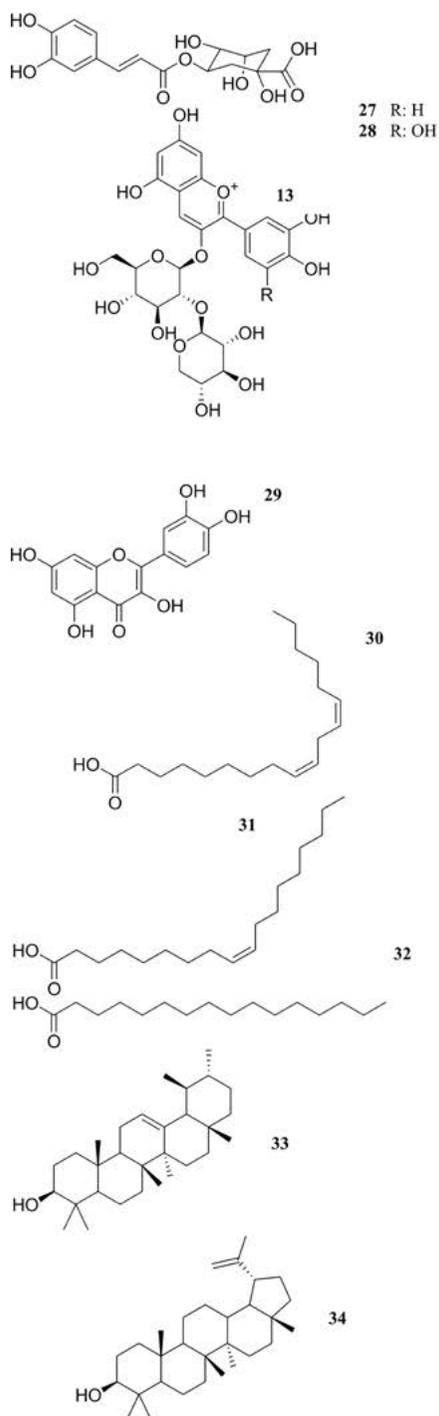
actividad de la aldosterona con la presencia de antocianinas, flavonoides y el compuesto 13.

En cuanto a las otras actividades biológicas con potencial terapéutico atribuidas a esta especie, en el 2006 se comparó la actividad antifúngica y antibacteriana de un extracto acuoso contra ocho microorganismos. Aunque todos los extractos bajo estudio mostraron cierto grado de actividad antimicrobiana, la actividad más intensa se encontró en el extracto acuoso de cálices de *H. sabdariffa*. Poco después, se reportó su efecto en la reducción del peso corporal en un modelo de ratón obeso tratado con el mismo extracto acuoso estandarizado en antocianinas (0,28 mg/g de extracto).

Finalmente, en vista de que los receptores activados por el proliferador de peroxisomas  $\delta$  y  $\gamma$  (PPAR $\delta$ /PPAR $\gamma$ ) son objetivos terapéuticos en el tratamiento de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, recientemente se realizó un estudio fitoquímico guiado por un bioensayo del extracto diclorometánico de *H. sabdariffa* para identificar compuestos con actividad agonista de PPAR $\delta$ /PPAR $\gamma$ . Las fracciones más activas, fueron analizadas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y se identificaron ácido linoleico 30, ácido oleico 31, ácido palmítico 32,  $\alpha$ -amirina 33 y lupeol 34. Además, 33 y 34 mostraron una alta afinidad por PPAR $\delta$ /PPAR $\gamma$  en pruebas de *docking* molecular, por lo que este estudio proporciona evidencia de que 33 y 34 poseen una acción agonista dual de PPAR $\delta$  y PPAR $\gamma$  que no había sido previamente reportada (ver figura 6).

## ***Psidium guajava***

El interés en el grupo de investigación sobre el potencial terapéutico de *Psidium guajava* surgió a raíz de la constatación, mediante el trabajo de campo realizado, del amplio uso que durante siglos ha tenido la hoja de este árbol, llamado guayabo, en la elaboración de una infusión que se administra por la vía oral para el tratamiento de los trastornos funcionales gastrointestinales como son, predominantemente, la diarrea aguda y la colitis crónica. La información surgió de una amplia encuesta etnobotánica a nivel nacional (única en su tipo y realizada en el país por el IMSS-Coplamar con la participación de cerca de 4 000 terapeutas tradicionales) que fue diseñada y dirigida por el entonces grupo fundador de la investigación multidisciplinaria de nuestro centro.



**Fig. 6** Estructuras de los compuestos identificados en *Hibiscus sabdariffa*.

El extracto de hojas de *P. guajava* fue utilizado como referencia en el desarrollo de un novedoso modelo de investigación farmacológica de perfusión *in vitro*, desarrollando preparaciones para el registro de la motilidad de los tejidos aislados y que permite valorar el efecto de los extractos completos de plantas medicinales a los que se le atribuyan propiedades vinculadas al peristaltismo intestinal. Se trataba de demostrar el efecto farmacológico de una preparación natural químicamente compleja (el extracto vegetal completo) pero que, en aquel entonces, las pruebas de perfusión intestinal *in vitro* para valorar la motilidad intestinal no se utilizaban, ya que los experimentos con tejidos aislados mantenidos vivos en condiciones *in vitro* estaba diseñados para valorar compuestos químicamente puros aplicados al líquido donde permanecía el tejido flotante conectado al sistema de registro bajo muy complejas condiciones de operación. Los novedosos estudios realizados con los extractos completos acuoso y metanólico obtenidos de las hojas de guayaba demostraron, también, que los modelos *in vitro* de intestino aislado, útero y otros tejidos con musculatura lisa, eran viables para detectar y demostrar rápidamente los efectos que sobre la motilidad producen las químicamente complejas preparaciones tradicionales usadas por la población.

Posteriormente, se reportó el estudio en el que un extracto metanólico de hojas de guayaba se sometió a un ensayo biodirigido para poder aislar gradualmente todos los constituyentes espasmolíticos y sus interacciones mediante una evaluación biológica paralela realizada *in vitro* de todas las fracciones a medida que se iban obteniendo durante el proceso de separación cromatográfica del extracto. A partir de haberse aislado las fracciones biológicamente activas, se detectó la sinergia de la mezcla de flavonoides responsables de la actividad espasmolítica y antidiarreica, resultando ser una aglicona con cinco derivados glicósidos en distintas proporciones que fueron identificados como quercetina 29, guajavarina 35, hiperina 36, isoquercetina 37, quercitrina 38 y 3-O-gentiobiosido de quercetina 39 (ver figura 7).

Con base en los resultados de este trabajo, se reportó que el efecto espasmolítico y antidiarreico del extracto de hojas de *P. guajava* se debía principalmente a la quercetina ya que los glicósidos de este flavonoide, presentes en distintas cantidades se convierten en quercetina al ser hidrolizados por los fluidos gastrointestinales cuando el extracto o tizana original es administrado por la vía oral. Posteriormente, se demostró que el mecanismo de acción de este flavonoide es mediante un efecto antagonista del Ca<sup>+</sup> en las fibras musculares del tejido intestinal.

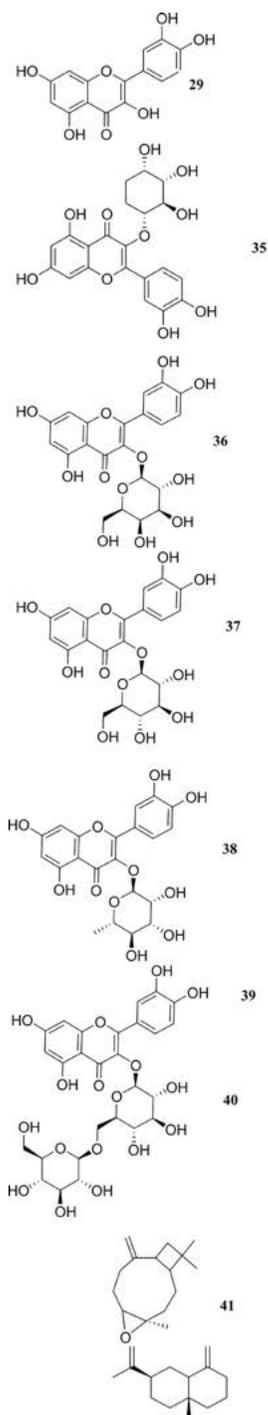
La identificación de los compuestos químicos bioactivos y el establecimiento del mecanismo de acción antidiarreico del extracto completo,

permitió la elaboración de un fitofármaco estandarizado en su contenido de flavonoides derivados de quercetina. Para poder realizar este proceso, se realizaron los estudios requeridos para establecer un estricto control de la calidad que debía tener la materia prima (hojas de guayabo que en los cultivos existentes para la comercialización del fruto o guayaba solían estar contaminadas con todo tipo de insecticidas y fertilizantes), así como la creación de normas y especificaciones para la identificación precisa de la especie (incluyendo análisis microscópicos) y los controles de calidad durante el procesamiento de la materia prima con fines farmacéuticos y la cuantificación de los principios activos a lo largo del período anual de fructificación del árbol y los períodos más apropiados para la cosecha de la hoja.

El primer ensayo clínico del fitomedicamento de hojas de *Psidium guajava* (que años después fuera denominado comercialmente QG-5<sup>®</sup>) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado para evaluar la seguridad y eficacia del fitomedicamento. Se administraron cápsulas de 500 mg del producto (extracto completo seco estandarizado al equivalente de 1 mg de quercetina por vía oral cada 12 h durante 3 días) a un grupo de pacientes adultos con enfermedad diarreica crónica. Los resultados obtenidos mostraron que el fármaco detuvo la diarrea en las primeras dos horas de administrada la primera dosis; disminuyó la duración del dolor abdominal y la frecuencia de los cólicos desde el primer día de tratamiento sin que se observaran efectos colaterales de ningún tipo.

Posteriormente, se realizó otro ensayo clínico en varios de los hospitales pertenecientes al Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS con el mismo fitomedicamento. Se evaluó su utilidad en el manejo de la inflamación intestinal crónica y en las alteraciones intestinales que acompañan al ciclo menstrual en pacientes con dismenorrea primaria. Este estudio también fue aleatorizado y doble ciego. En él se comparó el efecto del tratamiento experimental contra la administración de ibuprofeno y un placebo. Nuevamente se observó una inmediata eficacia terapéutica y la excelente tolerabilidad al fitofármaco.

Otro de los usos tradicionales de las hojas de guayaba incluye su utilización en el tratamiento de las convulsiones, la epilepsia y el insomnio, por lo que también se publicó un estudio experimental sobre el fraccionamiento biodirigido de un extracto hexánico de hojas de *P. guajava*, el cual permitió la identificación de dos sesquiterpenos bioactivos: el óxido de cariofileno 40 y  $\beta$ -selineno 41, ambos compuestos potenciaron el efecto hipnótico del pentobarbital y la latencia de las convulsiones inducidas por leptazol en ratones.



**Fig. 7** Estructuras de los compuestos identificados en *Psidium guajava*.

Posteriormente, se profundizó en el estudio del extracto de hojas de guayaba y su relación con otras alteraciones funcionales del tracto digestivo a raíz de la difusión de sus propiedades como regulador de la microbiota gastrointestinal, dando origen a los llamados Equibioticos®, que han ampliado la utilización del extracto en el tratamiento de la mayor parte de los trastornos infecciosos y disfuncionales crónicos del aparato digestivo vinculados con desequilibrios en el contenido y variabilidad de la microbiota local.

## ***Solanum***

### *Solanum chrysotrichum*

Después de realizar un exhaustivo estudio etnobotánico de campo en 1986, se determinó que las hojas de la Sosa (*Solanum chrysotrichum*, *S. hispidum*, y *S. lanceolatum*) eran ampliamente utilizadas para el tratamiento de la micosis de piel, especialmente para el *Tinea pedis*, por lo que en 1992 se evaluó la capacidad del extracto metanólico de *S. chrysotrichum* para inhibir el crecimiento *in vitro* de algunos organismos dermatofitos, encontrándose resultados promisorios. Con este extracto en una concentración del 5 % se preparó una crema que fue evaluada en un ensayo clínico con excelentes resultados.

Casi cinco años después, el primer compuesto bioactivo identificado se denominó SC-1 y fue aislado del extracto metanólico de hojas de sosa mediante un fraccionamiento biodirigido por actividad antimicótica, midiendo el valor de la concentración inhibitoria media (MIC) contra *Trycophyton mentagrophytes*. Este compuesto fue identificado como una estructura nueva tipo saponina, triglicosilada con dos moléculas de glucosa y una de fructosa.

SC-1 fue utilizado como estándar para analizar algunos cultivos biotecnológicos. Estos cultivos lograron un aumento considerable de SC-1 respecto a los ejemplares silvestres, incluso en cultivos a larga escala.

La estructura química de SC-1 fue caracterizada en el año 2000, después de que este compuesto se sometiera a una hidrólisis ácida y posterior análisis por cromatografía en capa fina, que resultaron en la identificación de un sapogenol idéntico a clorogenina, quínovosa y glucosa.

Estos resultados, junto con el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de SC-1 íntegro, llevaron a la elucidación del

compuesto como el 3-O-[ $\beta$ -quinovopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -glucopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -glucopiranosil]clorogenina 42.

Siguiendo esta misma metodología, se aislaron dos glicósidos de esteroles conocidos, el 3-O- $\beta$ -D-glucósido de sitosterol 43 y el 3-O- $\beta$ -D-glucósido de estigmasterol 44, además de cinco nuevas saponinas:

- 6 $\alpha$ -O- $\beta$ -D-xilopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-quinovopiranosil-(25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol 45
- 6 $\alpha$ -O- $\beta$ -D-xilopiranosil-(25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol 46
- 6 $\alpha$ -O- $\beta$ -D-quinovopiranosil-(25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol 47
- 6 $\alpha$ -O- $\alpha$ -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-quinovopiranosil-(25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol 48
- 6 $\alpha$ -O- $\alpha$ -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-quinovopiranosil-(25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ ,23 $\alpha$ -diol 49.

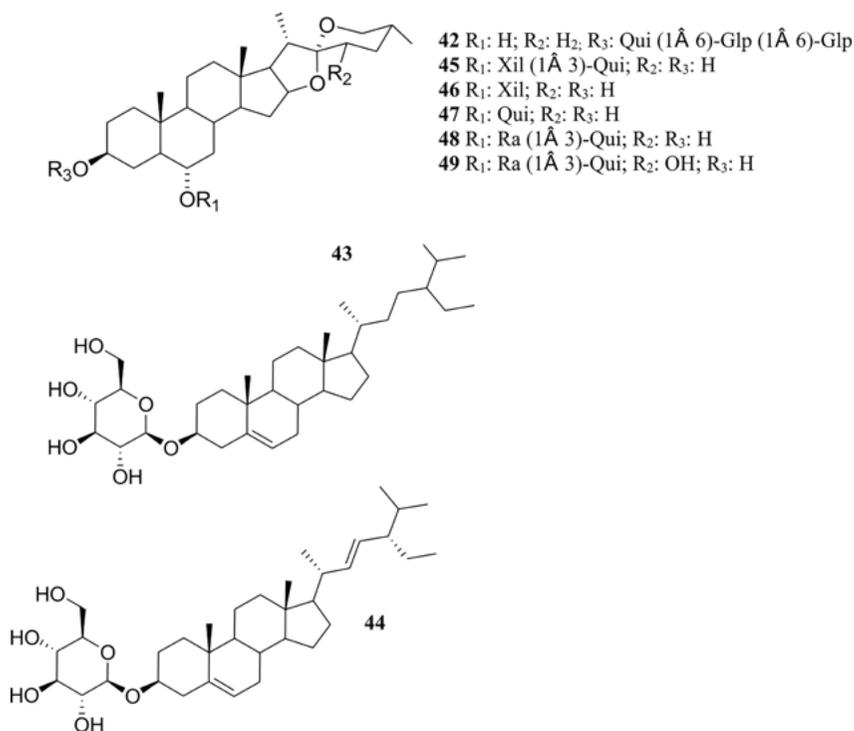
Estas cinco saponinas poseen porciones de aglicona idénticas, pero con diferentes cadenas de sacáridos. La aglicona que comparten estos compuestos es la clorogenina, la misma que la del compuesto 42. Todos los compuestos ensayados mostraron actividad antimicótica, aunque el compuesto más activo fue el 45 (ver figura 8).

En 2005 se reportó la producción de estas cinco saponinas antifúngicas (45-49) en cultivos *in vitro* de raíces pilosas, en los que incluso se alcanzó un rendimiento del compuesto 45 seis veces mayor al observado en las hojas de las plantas.

Un par de años después se reportó la actividad fungicida y fungistática de la saponina 45, contra 12 cepas de *Candida* de gran importancia clínica y contra algunas especies de dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*.

Además, entre el 2003 y el 2009, se han realizado tres ensayos clínicos doble ciego, controlados y aleatorizados, de diferentes fitofármacos estandarizados en su contenido total de saponinas tipo espirostanos como es el 45, contra *Tinea pedis*, caspa e infección vaginal. En todos estos ensayos se ha podido demostrar la misma o mejor tolerabilidad, seguridad y eficacia clínica de los productos, respecto a los controles.

Como se aprecia en este caso, el aislamiento de todos los compuestos activos no siempre se da simultáneamente con la formulación de las primeras nuevas formas farmacéuticas para su evaluación en ensayos clínicos, sin embargo, en algunas ocasiones resulta indispensable la continuación de nuevos desarrollos biotecnológicos que permitan aumentar la eficacia en otros ensayos clínicos.



**Fig. 8** Estructuras de los compuestos identificados en *Solanum chrysotrichum*.

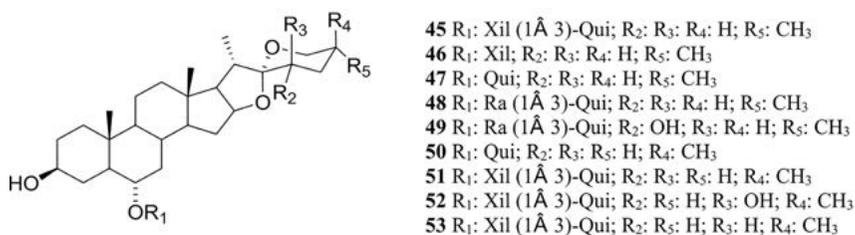
### *Solanum hispidum*

*S. hispidum* crece en las tierras altas de Chiapas, México, donde las hojas de esta especie han sido bien documentadas como medicina popular para curar los síntomas asociados con la micosis de la piel. Como parte de un estudio sobre la eficacia de los remedios herbales tópicos combinados con la búsqueda de nuevas estructuras con actividad antimicótica, se inició la investigación química y farmacológica de esta planta, con un trabajo publicado en 2004 en el que se reporta el aislamiento de cuatro saponinas de tipo espirostan, incluida la nueva 6 $\alpha$ -O- $\beta$ -D-quinovopiranosil-(25S)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol 50 y las saponinas conocidas 6 $\alpha$ -O-[ $\beta$ -D-xilopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-quinovopiranosil]-(25S)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol 51, 6 $\alpha$ -O-[ $\beta$ -D-xilopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-quinovopiranosil]-(25S)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , -23 $\beta$ -ol 52 y 6 $\alpha$ -O-[ $\beta$ -D-xilopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-quinovopiranosil]-(25S)-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ ,23 $\alpha$ -ol 53, a partir de un aislamiento biodirigido del extracto

metanólico de hojas (ver figura 9). Estos compuestos son muy similares a los descritos anteriormente en *S. chrysotrichum*.

Este fue el primer estudio químico sobre la fracción de saponina de esta especie, además se describieron por primera vez los datos de resonancia magnética nuclear de los compuestos 50 y 53. También se describió la actividad antimicótica de estas cuatro saponinas (saponinas 7-10) y los compuestos 45-49 (saponinas 2 a 6), previamente aisladas de *S. chrysotrichum* contra algunos microorganismos patógenos comunes en infecciones de la piel.

En general, todas las saponinas de *S. chrysotrichum* fueron más activas, siendo el compuesto 45 el más activo. En cuanto a las relaciones estructura-actividad, la comparación de 45 con 51 mostró que el cambio en la orientación del grupo metilo en R3 de ecuatorial en 45 a axial en 51 disminuye la actividad, sin embargo, 50 y 47 tienen actividades similares lo que indican que tanto la configuración de 25R como el resto disacárido (Xil→Qui) en R2 de la aglicona deben estar presentes para la actividad. Esto último fue más evidente al observar que las actividades de 48 y 49, que tienen diferentes cadenas de disacáridos que 45, mostraron mucha menos actividad. Además, la comparación de las actividades de 53 y 49 mostraron que 53 es más activo debido a la presencia de la unidad de disacáridos (Xil→Qui), lo que indica que la presencia de este disacárido es más importante que la configuración en R3. Por último se discutió como la comparación de 52 y 49 muestra que 52 es más activo debido a la presencia del resto (Xil→Qui), pero es menos activo que 53 debido a la orientación del grupo hidroxilo en R1, mostrando una vez más como la modificación de pequeños grupos funcionales en la molécula influyen de forma importante en la actividad biológica.



**Fig. 9** Estructuras de los compuestos identificados en *Solanum hispidum*.

## CONCLUSIONES

Como puede apreciarse en este capítulo, los más de 30 años de investigación de plantas medicinales llevada a cabo en el CIBIS-IMSS, han permitido identificar varios compuestos medicinales novedosos provenientes

de la flora nacional y con un potencial terapéutico ampliado respecto al conocimiento tradicional, mediante la participación de un equipo institucional multidisciplinario que vino sentando las bases de la interacción requerida con el mismo objetivo de desarrollar y ampliar el conocimiento de la medicina tradicional mexicana. Nuestra generación ha aprendido que este proceso es largo y difícil para lograr que unas cuantas especies alcancen a cubrir todos los requerimientos de información científica exigida para poder ser considerados medicamentos herbolarios o fitofármacos en la actualidad y el futuro.

En algunos casos, los compuestos bioactivos han sido descubiertos por primera vez, lo que significa un gran aliciente académico para los investigadores, como es el caso de las galphiminas en *G. glauca*; en otros, los compuestos responsables de los efectos medicinales ya eran conocidos, como los glucósidos de la quercetina en *P. guajava*, sin embargo, ambos ejemplos fueron útiles para el mismo objetivo que se ha venido consolidando: primeramente, la indispensable estandarización química de los diversos compuestos bioactivos presentes en un extracto como fundamento para su formulación farmacéutica que da paso a su adecuada y controlada producción industrial de acuerdo con la exigencias sanitarias y comerciales de los productos naturales de nuestro tiempo.

De la misma forma, cada uno de los extractos vegetales cuyo estudio alcanzó la etapa de ensayos clínicos, requirió de una investigación exhaustiva complementaria de su composición química con un nuevo y diferente enfoque: garantizar su seguridad principalmente, pero también, permitir el desarrollo tecnológico orientado a la generación de diferentes formulaciones de los fitomedicamentos que ampliaron su espectro de utilidad terapéutica.

Finalmente, la experiencia acumulada por nuestro grupo indica que la estrategia multidisciplinaria para la incorporación de los recursos de la Medicina Tradicional Herbolaria Mexicana en forma de modernos fitomedicamentos, requiere mucho más que la sola confirmación de su ancestral utilidad, ya que abre un campo a la novedosa investigación fitofarmacológica sobre novedosos efectos y mecanismos de acción que descubren la compleja relación interbiológica de los productos naturales con el organismo humano. Este está siendo el nuevo y apasionante camino de la investigación de las plantas medicinales.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Abarca Vargas, R., Zamilpa, A., Alarcón Aguilar, F., Herrera-Ruiz, M., Tortoriello, J., Jiménez-Ferrer, E., 2014. Pharmacokinetic study in mice

- of galphimine-A, an anxiolytic compound from *Galphimia glauca*. *Molecules* 19, 3120–3134 <https://doi.org/10.3390/molecules19033120>
- (2) Aguilar-Guadarrama, B., Navarro, V., León-Rivera, I., Rios, M.Y., 2009. Active compounds against *tinea pedis* dermatophytes from *Ageratina pichinchensis* var. *bustamenta*. *Nat. Prod. Res.* 23, 1559–1565. <https://doi.org/10.1080/14786410902843301>
- (3) Aguilar-Santamaría, L., Ramírez, G., Herrera-Arellano, A., Zamilpa, A., Jiménez, J.E., Alonso-Cortés, D., Cortés-Gutierrez, E.I., Ledesma, N., Tortoriello, J., 2007. Toxicological and cytotoxic evaluation of standardized extracts of *Galphimia glauca*. *J. Ethnopharmacol.* 109, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.06.013>
- (4) Alarcon-Aguilar, F.J., Zamilpa, A., Perez-Garcia, M.D., Almanza-Perez, J.C., Romero-Nuñez, E., Campos-Sepulveda, E.A., Vazquez-Carrillo, L.I., Roman-Ramos, R., 2007. Effect of *Hibiscus sabdariffa* on obesity in MSG mice. *J. Ethnopharmacol.* 114, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.020>
- (5) Alvarez, L., Pérez, M. del C., González, J.L., Navarro, V., Villarreal, M.L., Olson, J.O., 2001. SC-1, an antimycotic spirostan saponin from *Solanum chrysotrichum*. *Planta Med.* 67, 372–374. <https://doi.org/10.3390/molecules19033120>
- (6) Avilés-Montes, D., Herrera-Ruiz, M., Román-Ramos, R., Jiménez-Ferrer, E., González-Cortazar, M., Zamilpa, A., Tortoriello, J., Herrera-Ruiz, M., 2015. Pharmacological interaction between galphimine-A, a natural anxiolytic compound and gabaergic drugs. *Int. J. Pharmacol.* 11, 944–955. <https://doi.org/10.3923/ijp.2015>
- (7) Caspeta, L., Nieto, I., Zamilpa, A., Alvarez, L., Quintero, R., Villarreal, M.L., 2005. *Solanum chrysotrichum* hairy root cultures: characterization, scale-up and production of five antifungal saponins for human use. *Planta Med.* 71, 1084–1087. <https://doi.org/10.1055/s-2005-873170>
- (8) Doubova, S.V., Morales, H.R., Hernández, S.F., Martínez-García, M. del C., Ortiz, M.G. de C., Soto, M.A.C., Arce, E.R., Lozoya, X., 2007. Effect of a *Psidium guajavae* folium extract in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *J. Ethnopharmacol.* 110, 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.033>
- (9) Giacomán-Martínez, A., Alarcón-Aguilar, F.J., Zamilpa, A., Hidalgo-Figueroa, S., Navarrete-Vázquez, G., García-Macedo, R., Román-Ramos, R., Almanza-Pérez, J.C., 2019. Triterpenoids from *Hibiscus sabdariffa* L. with PPAR $\delta/\gamma$  dual agonist action: *in vivo*, *in vitro* and *in silico* studies. *Planta Med.* 85, 412–423. <https://doi.org/10.1055/a-0824-1316>
- (10) González-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, E., Marquina, S., Álvarez, L., Tortoriello, J., 2014. Anti-inflammatory

- activity and chemical profile of *Galphimia glauca*. *Planta Med.* 80, 90–96. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1360150>
- (11) González-Cortazar, M., Tortoriello, J., Alvarez, L., 2005. Noresecofriedelanes as spasmolytics, advances of structure-activity relationships. *Planta Med.* 71, 1–6. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871224>
- (12) González, M., Zamilpa, A., Marquina, S., Navarro, V., Alvarez, L., 2004. Antimycotic spirostanol saponins from *Solanum hispidum* leaves and their structure-activity relationships. *J. Nat. Prod.* 67, 938–941. <https://doi.org/10.1021/np0305019>
- (13) Herrera-Arellano, A., Flores-Romero, S., Chávez-Soto, M.A., Tortoriello, J., 2004a. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: A controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine* 11, 375–382. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.04.001>
- (14) Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., Vega-Pimentel, A.M., Martínez-Rivera, M. de los Á., Hernández-Hernández, M., Zamilpa, A., Tortoriello, J., 2004b. Clinical and mycological evaluation of therapeutic effectiveness of *Solanum chrysoctrichum* standardized extract on patients with *Pityriasis capitis* (Dandruff). A double blind and randomized clinical trial controlled with ketoconazole. *Planta Med.* 70, 483–488. <https://doi.org/10.1055/s-2004-827145>
- (15) Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Martínez-Rivera, M. de los A., Rodríguez-Tovar, A.V., Herrera-Alvarez, S., Salas-Andonaegui, M.L., Nava-Xalpa, M.Y., Méndez-Salas, A., Tortoriello, J., 2009. Exploratory study on the clinical and mycological effectiveness of a herbal medicinal product from *Solanum chrysoctrichum* in patients with *Candida* yeast-associated vaginal infection. *Planta Med.* 75, 466–471. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185318>
- (16) Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Morales-Valdéz, M., García-Valencia, C.E., Tortoriello, J., 2007a. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam. *Planta Med.* 73, 713:717. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981539>
- (17) Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, J.E., Zamilpa, A., García-Alonso, G., Herrera-Alvarez, S., Tortoriello, J., 2012. Therapeutic effectiveness of *Galphimia glauca* vs. lorazepam in generalized anxiety disorder. A controlled 15-week clinical trial. *Planta Med.* 78, 1529–1535. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315110>
- (18) Herrera-Arellano, A., Martínez-Rivera, M. de los A., Hernández-Cruz, M., López-Villegas, E.O., Rodríguez-Tovar, A.V., Alvarez,

- L., Marquina-Bahena, S., Navarro-García, V.M., Tortoriello, J., 2007b. Mycological and electron microscopic study of *Solanum chrysotrichum* saponin SC-2 antifungal activity on *Candida* species of medical significance. *Planta Med.* 73, 1568–1573. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993744>
- (19) Herrera-Arellano, A., Miranda-Sánchez, J., Ávila-Castro, P., Herrera-Álvarez, S., Jiménez-Ferrer, J.E., Zamilpa, A., Román-Ramos, R., Ponce-Monter, H., Tortoriello, J., 2007c. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med.* 73, 6–12. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957065>
- (20) Herrera-Arellano, A., Rodríguez-Soberanes, A., Martínez-Rivera, M. de los Á., Martínez-Cruz, E., Zamilpa, A., Alvarez, L., Tortoriello, J., 2003. Effectiveness and tolerability of a standardized phytodrug derived from *Solanum chrysotrichum* on *Tinea pedis*: a controlled and randomized clinical trial. *Planta Med.* 69, 390–395. <https://doi.org/10.1055/s-2003-39710>
- (21) Herrera-Arellano, A., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, J.E., Cruz-Hernández, A.M., Clemene-Catonga, A., Herrera-Alvarez, S., Tortoriello, J., 2016. Therapeutic effectiveness of an herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* in hypertensive patients: a 16 week controlled and randomized clinical study. *Med. Aromat. Plants* 69, 1–7. <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000265>
- (22) Herrera-Ruiz, M., González-Cortazar, M., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Álvarez, L., Ramírez, G., Tortoriello, J., 2006a. Anxiolytic effect of natural Galphimines from *Galphimia glauca* and their chemical derivatives. *J. Nat. Prod.* 69, 59–61. <https://doi.org/10.1021/np050305x>
- (23) Herrera-Ruiz, M., Jiménez-Ferrer, J.E., de Lima, T.C.M., Avilés-Montes, D., Pérez-García, D., González-Cortazar, M., Tortoriello, J., 2006b. Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from *Galphimia glauca*. *Phytomedicine* 13, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.03.003>
- (24) Jiménez-Ferrer, E., Alarcón-Alonso, J., Aguilar-Rojas, A., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, C. I., Tortoriello, J., Herrera-Ruiz, M., 2012. Diuretic effect of compounds from *Hibiscus sabdariffa* by modulation of the aldosterone activity. *Planta Med.* 78, 1893–1898. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327864>
- (25) Jiménez-Ferrer, E., Herrera-Ruiz, M., Ramírez-García, R., Herrera-Arellano, A., Tortoriello, J., 2011. Interaction of the natural anxiolytic Galphimine-B with serotonergic drugs on dorsal hippocampus in

- rats. J. Ethnopharmacol. 137, 724–729. [https:// doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.029)
- (26) López-Villegas, E.O., Herrera-Arellano, A., de Los Angeles Martínez-Rivera, M., Alvarez, L., Cano-Nepauseno, M., Marquina, S., Rodríguez-Tovar, A., Tortoriello, J., 2009. Ultrastructural changes on clinical isolates of *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Microsporum gypseum* caused by *Solanum chrysotrichum* saponin SC-2. *Planta Med.* 75, 1517–1520. [https:// doi.org/10.1055/s-0029-1185810](https://doi.org/10.1055/s-0029-1185810)
- (27) Lozoya, X., Aguilar, A., Camacho, J.R., 1987. Encuesta sobre el uso actual de plantas en la Medicina Tradicional Mexicana. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 25, 283–291.
- (28) Lozoya, X., Becerril, G., Martínez, M., 1990. Modelo de perfusión intraluminal del ileon del cobayo *in vitro* en el estudio de las propiedades anti-diarréicas de la guayaba (*Psidium guajava*). *Arch. Invest. Med. (Mex).* 21, 155–162.
- (29) Lozoya, X., Meckes, M., Aboud-Zaid, M., Tortoriello, J., Nozzolillo, C., Arnason, J.T., 1994. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. *Arch. Med. Res.* 25, 11–15.
- (30) Lozoya, X., Navarro, V., Garcia, M., Zurita, M., 1992. *Solanum chrysotrichum* (Schldl.) A plant used in Mexico for the treatment of skin mycosis. *J. Ethnopharmacol.* 36, 127–132.
- (31) Lozoya, X., Reyes-Morales, H., Chávez-Soto, M.A., Martínez-García, M.D.C., Soto-González, Y., Doubova, S.V., 2002. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. *J. Ethnopharmacol.* 83, 19–24.
- (32) Lozoya, X. et al. Los Equibioticos: ni combate ni resistencia. *Rev Fitoterapia* 2012;12(2):145-148.
- (33) Lozoya, X. et al. Composiciones equibioticas de extractos de plantas utiles para el tratamiento de la infeccion gastrica por *Helicobacter pylori*. Patente mexicana Mx/a/2015/005527.
- (34) Lozoya, X. et al. Composiciones equibioticas para el tratamiento de la enfermedad periodontal t/o halitosis en animales. Patente mexicana Mx/E/2012/014315.
- (35) Lozoya, X. et al. Propiedades anti-*Helicobacter pylori* de los extractos de *Psidium guajava* y *Coptis chinensis*. *Rev. Fitoterapia* 2015;15(2): 101-113.
- (36) Meckes, M., Calzada, F., Tortoriello, J., González, J.L., Martínez, M., 1996. Terpenoids isolated from *Psidium guajava* hexane extract with depressant activity on central nervous system. *Phytother. Res.* 10, 600–603.

- (37) Morales, M.A., Tortoriello, J., Meckes, M., Paz, D., Lozoya, X., 1994. Calcium-antagonist effect of quercetin and its relation with the spasmolytic properties of *Psidium guajava* L. Arch. Intern. Med. 25, 17–21.
- (38) Navarro García, V.M., Gonzalez, A., Fuentes, M., Aviles, M., Rios, M.Y., Zepeda, G., Rojas, M.G., 2003. Antifungal activities of nine traditional Mexican medicinal plants. J. Ethnopharmacol. 87, 85–88. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00114-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00114-4)
- (39) Navarro García, V.M., Rojas, G., Zepeda, L.G., Aviles, M., Fuentes, M., Herrera, A., Jiménez, E., 2006. Antifungal and antibacterial activity of four selected Mexican medicinal plants. Pharm. Biol. 44, 297–300. <https://doi.org/10.1080/13880200600715837>
- (40) Ojeda, D., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Tortoriello, J., Alvarez, L., 2010. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. J. Ethnopharmacol. 127, 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.059>
- (41) Osuna, L., Moyano, E., Mangas, S., Bonfill, M., Cusidó, R.M., Piñol, M.T., Zamilpa, A., Tortoriello, J., Palazón, J., 2008. Immobilization of *Galphimia glauca* plant cell suspensions for the production of enhanced amounts of Galphimine-B. Planta Med. 74, 94–99. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993763>
- (42) Osuna, L., Pereda-Miranda, R., Tortoriello, J., Villarreal, M.L., 1999. Production of the sedative triterpene Galphimine B in *Galphimia glauca* tissue culture. Planta Med. 65, 149–152. <https://doi.org/10.1055/s-1999-14057>
- (43) Osuna, L., Pereda-Miranda, R., Villarreal, M.L., 2002. In vitro production of sedative balphimine B by cells suspension cultures of *Galphimia glauca*. Biotechnol. Lett. 24, 257–261.
- (44) Osuna, L., Tapia, N., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, E., Tortoriello, J., 2014. Biosynthesis stimulation of nor-secotriterpene anxiolytics in cell suspension cultures of *Galphimia glauca* Cav. Eng. Life Sci. 14, 68–75. <https://doi.org/10.1002/elsc.201200209>
- (45) Perez, M.A., Villarreal, M.L., Navarro, V., Gonzalez, J.L., Alvarez, L., Delgado, G., 1996. A triglycosylated spirostanol with antifungal action from *Solanum chrysotrichum* “sosa”. Abstracts from 9a Jorn. Química. Univ. Autónoma del Estado Morelos 21.
- (46) Prieto-Gómez, B., Tortoriello, J., Vázquez-Alvarez, A., Reyes-Vasquez, C., 2003. Galphimine B modulates synaptic transmission on dopaminergic ventral tegmental area neurons. Planta Med. 69, 38–43. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37043>

- (47) Rios, M.Y., Aguilar-Guadarrama, A.B., Navarro, V., 2003. Two new benzofuranes from *Eupatorium aschenbornianum* and their antimicrobial activity. *Planta Med.* 69, 967–970. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45113>
- (48) Rivera Arce, E., Lozoya Legorreta, X., Gattuso, M., Chávez Soto, M., 2003. La hoja del guayabo en el tratamiento de afecciones gastrointestinales. *Rev. Fitoter.* 3, 101–111.
- (49) Rojas, G., Aranda, E., Navarro, V., Zamilpa, A., Tortoriello, J., 2005. *In vitro* propagation of *Galphimia glauca* and content of the sedative compound Galphimine-B in wild and micropropagated plants. *Planta Med.* 71, 1076–1078. <https://doi.org/10.1055/s-2005-873136>
- (50) Romero-Cerecero, O., Islas-Garduño, A.L., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., Tortoriello, J., 2019. Galphimine-B standardized extract versus alprazolam in patients with generalized anxiety disorder: a ten-week, double-blind, randomized clinical trial. *Biomed Res. Int.* 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/1037036>
- (51) Romero-Cerecero, O., Islas-Garduño, A.L., Zamilpa, A., Pérez-García, M.D., Tortoriello, J., 2018. Therapeutic effectiveness of *Galphimia glauca* in young people with social anxiety disorder: a pilot study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/1716939>
- (52) Romero-Cerecero, O., Islas-Garduño, A.L., Zamilpa, A., Tortoriello, J., 2017. Effectiveness of *Ageratina pichinchensis* extract in patients with vulvovaginal candidiasis. A randomized, double-blind, and controlled pilot study. *Phytother. Res.* 31, 885–890. <https://doi.org/10.1002/ptr.5802>
- (53) Romero-Cerecero, O., Rojas, G., Navarro, V., Herrera-Arellano, A., Zamilpa-Alvarez, A., Tortoriello, J., 2006. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* on patients with *tinea pedis*: an explorative pilot study controlled with ketoconazole. *Planta Med.* 72, 1257–1261. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951694>
- (54) Romero-Cerecero, O., Zamilpa-Álvarez, A., Jiménez-Ferrer, E., Tortoriello, J., 2012. Exploratory study on the effectiveness of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with chronic venous leg ulcers. *Planta Med.* 78, 304–310. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280448>
- (55) Romero-Cerecero, O., Zamilpa-Alvarez, A., Ramos-Mora, A., Alonso-Cortés, D., Jiménez-Ferrer, J.E., Huerta-Reyes, M.E., Tortoriello, J., 2011. Effect on the wound healing process and *in vitro* cell proliferation by the medicinal mexican plant *Ageratina pichinchensis*. *Planta Med.* 77, 979–83. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250743>

- <sup>(56)</sup> 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. *J. Ethnopharmacol.* 156, 222–227. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.002>
- <sup>(57)</sup> Romero-Cerecero, O., Zamilpa, A., González-Cortazar, M., Alonso-Cortés, D., Jiménez-Ferrer, E., Nicasio-Torres, P., Aguilar-Santamaría, L., Tortoriello, J., 2013. Pharmacological and chemical study to identify wound-healing active compounds in *Ageratina pichinchensis*. *Planta Med.* 79, 622–627. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328462>
- <sup>(58)</sup> Romero-Cerecero, O., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, J.E., Rojas-Bribiesca, G., Román-Ramos, R., Tortoriello, J., 2008. Double-blind clinical trial for evaluating the effectiveness and tolerability of *Ageratina pichinchensis* extract on patients with mild to moderate onychomycosis. A Comparative study with ciclopirox. *Planta Med.* 74, 1430–1435. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1081338>
- <sup>(59)</sup> Romero-Cerecero, O., Zamilpa, A., Tortoriello, J., 2015a. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, controlled pilot study. *Planta Med.* 81, 272–278. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396315>
- <sup>(60)</sup> Romero-Cerecero, O., Zamilpa, A., Tortoriello, J., 2015b. Pilot study that evaluated the clinical effectiveness and safety of a phytopharmaceutical elaborated with an extract of *Ageratina pichinchensis* in patients with minor recurrent aphthous stomatitis. *J. Ethnopharmacol.* 173, 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.021>
- <sup>(61)</sup> Santillán-Urquiza, M.A., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, E., Román-Ramos, R., Alegría-Herrera, E.Y., Tortoriello, J., 2019. *Galphimia glauca* and natural galphimines block schizophrenia-like symptoms induced with apomorphine and MK-801 in mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/8404258>
- <sup>(62)</sup> Santillán-Urquiza, M.A., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, E., Román-Ramos, R., Tortoriello, J., 2018. Pharmacological interaction of *Galphimia glauca* extract and natural galphimines with ketamine and haloperidol on different behavioral tests. *Biomed. Pharmacother.* 103, 879–888. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.082>
- <sup>(63)</sup> Tortoriello, J., Herrera-Arellano, A., Herrera-Ruiz, M.L., Rojas-Bribiesca, G., Zamilpa, A., González-Cortázar, M., 2006. Aplicación clínica de un ansiolítico obtenido de *Galphimia glauca*. *Rev. Fitoter.* 6, 37–40.

- (64) Tortoriello, J., Lozoya, X., 1992. Effect of *Galphimia glauca* methanolic extract on neuropharmacological tests. *Planta Med.* 58, 234–236. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961442>
- (65) Tortoriello, J., Ortega, A., 1993. Sedative effect of galphimine B, a non-seco-triterpenoid from *Galphimia glauca*. *Planta Med.* 59, 398–400. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959717>
- (66) Tortoriello, J., Ortega, A., Herrera-Ruíz, M., Trujillo, J., Reyes-Vázquez, C., 1998. Galphimine-B modifies electrical activity of ventral tegmental area neurons in rats. *Planta Med.* 64, 309–313. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957440>
- (67) Toscano, R.A., Ortega, A., Maldonado, E., Gaviño, R., Lozoya, X., Tortoriello, J., 1993. Structure of galphimine B. *Acta Crystallogr.* 49, 774–776.
- (68) Villarreal, María Luisa, Arias, C., Álvarez, L., Quintero, R., 1997a. Desarrollo biotecnológico del fitofármaco de *Solanum chrysotrichum*, en: Lozoya, X., Gómez, E. (Eds.), *Fitofármacos*. IMSS Farmasa Schwabe, Mexico, pp. 101–135.
- (69) Villarreal, María Luisa, Arias, C., Feria-Velasco, A., Ramírez, O.T., Quintero, R., 1997b. Cell suspension culture of *Solanum chrysotrichum* (Schldl.) - A plant producing an antifungal spirostanol saponin. *Plant Cell. Tissue Organ Cult.* 50, 39–44.
- (70) Villarreal, María Luisa, Arias, C., Vega, J., Feria-Velasco, A., Ramírez, O.T., Nicasio, P., Rojas, G., Quintero, R., 1997. Large-scale cultivation of *Solanum chrysotrichum* cells: production of the antifungal saponin SC-1 in 10-l airlift bioreactors. *Plant Cell Rep.* 16, 653–656. <https://doi.org/10.1007/BF01275509>
- (71) Zamilpa, A., Tortoriello, J., Navarro, V., Delgado, G., Alvarez, L., 2002. Five new steroidal saponins from *Solanum chrysotrichum* leaves and their antimycotic activity. *J. Nat. Prod.* 65, 1815–1819. <https://doi.org/10.1021/np020261h>
- (72) Zurita, M., Zolla, 1986. Enfermedades dermatológicas en la medicina tradicional de México. *Boletín la Of. Sanit. Panam.* 101, 339–344.

## Sobre los autores



**Jorge Rubén Alonso.** Médico egresado de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente de la Facultad de Medicina de la (UBA). Director de 4 posgrados en la Facultad de Medicina de la UBA. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador. Director de Miopharma (Proyecto “Cannabis Medicinal de la Provincia de Misiones”, Argentina). Director del Proyecto “Cultivando la Salud” para la Atención Primaria de la Salud (APS) con plantas medicinales de Argentina. Miembro consultivo del Proyecto de Medicina Tradicional e Integrativa a ser presentado este año en el Senado de la Nación. Autor de: *Tratado de fitomedicina*, Editorial Isis. 1.<sup>a</sup> edición. 1998. Buenos Aires, Argentina; *Tratado de fitofármacos y nutracéuticos*, Corpus Editorial y Distribuidora, 2007, Buenos Aires, Argentina; *Plantas medicinales autóctonas de Argentina y sus bases científicas para la Atención Primaria de la Salud*, Corpus Editorial y Distribuidora, 2015, Buenos Aires, Argentina.



**Armando Cáceres.** Biólogo químico. Especializado en inmunología y productos naturales. Experto en investigación multidisciplinaria de plantas medicinales. Profesor de la Universidad de San Carlos (USAC), Guatemala, durante 48 años y en diversas universidades públicas y privadas. Fundador y presidente de los Laboratorios Farmaya Productos Naturales, en Guatemala. Graduado en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos, Guatemala. Diplomado en Productos Naturales por la Universidad Federal Fluminense, Niteroi, Brasil. Diplomado en

Farmacología de Plantas Antiparasitarias por la Universidad de Kitasato, Tokio, Japón. Diplomado en Inmunología y Hematología Fúngicas por el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta EUA. Recibió la Medalla a la Excelencia Académica de la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos y la Medalla Universitaria del Consejo Universitario Superior. Autor de más de 200 publicaciones, revisor y editor de 15 revistas científicas internacionales sobre productos naturales.



**María de los Ángeles Salcedo Ríos.** Graduada de Médica Cirujana en la Universidad Privada del Valle, La Paz, Bolivia, Maestra en Ciencias en Salud Pública, Mención Honorífica en Epidemiología (Universidad Mayor de San Andrés, La Paz), Máster en Fitoterapia (FLACSAN, Chile), Posgrado en Fitomedicina (Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina, Argentina), Máster en Cosmética Natural y Dermofarmacia (ESB, España), Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina, docente de la Universidad Loyola de Bolivia, docente de Metodología de la Investigación en la Universidad Técnica de Oruro, Bolivia, Asesora de la Sociedad Boliviana de Medicina Tradicional (SOBOMETRA) y Gerente General de FITOLAB, Bolivia.



**Diadelis Remírez Figueredo.** Graduada de Bioquímica en la Universidad de la Habana, Cuba, Máster en Biomedicina y en Ensayos Clínicos, Doctora en Ciencias Farmacéuticas por el Departamento de Toxicología de la Universidad Libre de Ámsterdam, Holanda. Desarrollo de su doctorado en el Departamento de Toxicología de la Universidad Libre de Ámsterdam, Holanda, completando los estudios postdoctorales en la Facultad de Farmacia, Toronto, Canadá. Miembro de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba y tiene a su cargo la evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos naturales y sintéticos. Responsable del proyecto de Farmacogenómica y de Productos Naturales en la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba. Ha recibido dos veces el Premio Anual de Farmacología de su país y ha trabajado como experta en la evaluación de la plataforma preclínica de Sudáfrica. Pertenece al Comité de Membresía

de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR) y es secretaria de la Red Latinoamericana de Farmacogenética. Vicepresidenta de la Sociedad Cubana de Farmacología y representante de Cuba de la red regulatoria de productos naturales de la Organización Mundial de la Salud.



**Vivian Molina Cuevas.** Graduada de Bioquímica y doctora en Ciencias Farmacéuticas por la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana, Cuba. Directora del Departamento de Farmacología y desde 2017, jefa del Centro de Productos Naturales del Centro Nacional de Investigaciones Científicas de La Habana, Cuba. Galardonada con el premio de la Academia de Ciencias de Cuba y la orden Carlos J. Finlay, esta última otorgada por el Consejo de Estado de la República de Cuba. Actualmente es miembro del Consejo Científico del Centro Nacional de Investigaciones Científicas y del grupo empresarial biofarmacéutico estatal cubano, BioCubaFarma, así como, miembro del Tribunal Nacional Permanente para el otorgamiento del grado científico del doctorado en Ciencias Biomédicas.



**Víctor Luis González Canavaciolo.** Licenciado en Radioquímica por la Universidad de La Habana, Cuba. Doctor en Ciencias Farmacéuticas, investigador químico, especializado en el desarrollo de nuevos ingredientes activos y productos terminados (suplementos nutraceuticos y medicamentos) obtenidos de fuentes naturales. Jefe del Departamento de Química del Centro de Productos Naturales e investigador de Química Farmacéutica. Tutor de varias tesis de maestría y doctorado, así como profesor de técnicas analíticas en el Programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de La Habana, Cuba. Galardonado con el Premio Carlos J. Finlay, otorgado por el Consejo de Estado de la República de Cuba. Ha publicado alrededor de 100 artículos y conferencias en revistas científicas siendo, también, autor de patentes relacionadas con los productos. Miembro del Consejo Científico del Centro Nacional de Investigaciones Científicas y de la empresa estatal BioCubaFarma. Miembro del Tribunal Nacional permanente para la concesión del grado científico de doctorado en Ciencias Biomédicas.



**Sarahi Mendoza Castaño.** Licenciada en Ciencias Farmacéuticas por la Facultad de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana, Cuba. Trabaja desde 1998 en la evaluación farmacológica y clínica de productos naturales, así como, en el registro de nuevos productos de origen natural según su categoría, en línea con las regulaciones y normativas de Cuba y otros países. Su experiencia en el proceso de Investigación y Desarrollo de Productos Naturales está avalada por el alto número de sus artículos publicados en revistas científicas de farmacología y ensayos clínicos. Su actividad docente, incluye la formación en Sistemas de Calidad, así como, la tutoría de maestrías y doctorados. A partir de 2017 fue nombrada directora de la División de Investigación, Desarrollo e Innovación del Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba. Desde entonces, ha estado a cargo del diseño de la estrategia científica para mantener actualizada la cartera de productos. Actualmente es miembro del Consejo Científico del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Coordinadora del Programa de Productos Naturales y Miembro del Consejo Científico de la empresa estatal BioCubaFarma.



**Ámbar Oyarzábal Yera.** Graduada en Ciencias Farmacéuticas por la Facultad de Farmacia y Alimentación de la Universidad de La Habana, Cuba. Desde 2006 trabaja en la evaluación farmacológica preclínica y clínica de los productos naturales que han sido registrados como nuevos medicamentos o suplementos nutricionales. Ha participado de la implementación y mantenimiento del Sistema de Calidad para la aplicación de los estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio. Actualmente es jefa del Departamento de Farmacología del Centro de Productos Naturales. ES autora de más de 60 artículos científicos publicados en revistas nacionales o internacionales y de patentes relacionadas con los productos desarrollados. Contribuye en la formación de las nuevas generaciones de científicos, así como, en la tutoría de diplomas y tesis de maestría en farmacología de productos naturales. Actualmente, se encuentra desarrollando su trabajo de tesis para la obtención del título de Doctor en Ciencias Farmacéuticas.



**Jaime Tortoriello.** Médico cirujano y Maestro en Ciencias Biomédicas con especialidad en Farmacología y Fitoquímica de Plantas Medicinales. Obtuvo el grado de Doctor en Ciencias en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Durante más de 20 años, fue el director del Centro de Investigación Biomédica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) especializado en la investigación científica de plantas medicinales mexicanas y el desarrollo de fitomedicamentos nacionales. Ha publicado más de 120 artículos de investigación en revistas especializadas de alto impacto, ha publicado 14 capítulos en libros y dos libros completos. Es autor de 29 patentes que amparan la propiedad industrial de novedosos fitomedicamentos. Realizó una estancia como investigador invitado en la firma Willmar Schwabe Pharmaceutical en Karlsruhe, Alemania, y en Shaman Pharmaceutical en San Carlos, California, en Estados Unidos de América y en el Ministerio de Salud de Indonesia. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores de México y su trabajo ha sido reconocido con el Premio CANIFARMA en la categoría de Desarrollo Tecnológico, el INNOVAMEX en la categoría de moléculas novedosas, el Premio Nacional en Ciencia y Tecnología de Alimentos y el Premio Martín de la Cruz, que otorga el Consejo de Salubridad General del gobierno mexicano.

investigación científica de plantas medicinales mexicanas y el desarrollo de fitomedicamentos nacionales. Ha publicado más de 120 artículos de investigación en revistas especializadas de alto impacto, ha publicado 14 capítulos en libros y dos libros completos. Es autor de 29 patentes que amparan la propiedad industrial de novedosos fitomedicamentos. Realizó una estancia como investigador invitado en la firma Willmar Schwabe Pharmaceutical en Karlsruhe, Alemania, y en Shaman Pharmaceutical en San Carlos, California, en Estados Unidos de América y en el Ministerio de Salud de Indonesia. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores de México y su trabajo ha sido reconocido con el Premio CANIFARMA en la categoría de Desarrollo Tecnológico, el INNOVAMEX en la categoría de moléculas novedosas, el Premio Nacional en Ciencia y Tecnología de Alimentos y el Premio Martín de la Cruz, que otorga el Consejo de Salubridad General del gobierno mexicano.



**Ofelia Romero.** Médico cirujano por la Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, México; Maestra en Salud Pública por el Instituto Nacional de Salud Pública y Doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma Metropolitana, México. Ejerció su práctica médica clínica en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y se especializó en la investigación clínica de

los productos de las plantas medicinales mexicanas en el Centro de Investigación Biomédica del Sur (IMSS). Ha publicado numerosos artículos de investigación en revistas de alto impacto, es inventora de un número importante de patentes, de las cuales 6 han sido otorgadas. Por su formación y experiencia se ha desempeñado como titular de los estudios clínicos, lo que ha redituado en el desarrollo de nuevos medicamentos nacionales, todos ellos elaborados con extractos

estandarizados de plantas medicinales, que cuentan con la investigación básica requerida y el desarrollo tecnológico necesario para configurarse como medicamentos éticos registrables. Los fitomedicamentos han sido evaluados clínicamente mediante estudios de seguridad, tolerabilidad y eficacia terapéutica y, en algunos casos, comparados con éxito con los medicamentos químico-farmacéuticos líderes en el mercado.



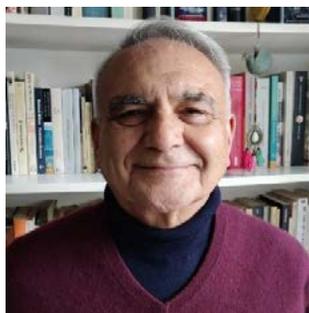
**Alejandro Zamilpa.** Doctor en Ciencias Químicas con especialidad en Química Orgánica. Actual director del Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en Xochitepec, Morelos, México. El CIBIS-IMSS es un centro de investigación científica multidisciplinaria del Estado Mexicano que lleva más de 35 años trabajando en el estudio de

las plantas medicinales nacionales y en la formación de científicos para este campo de investigación. Sus principales contribuciones personales están relacionadas con el diseño de los fitomedicamentos, como productos cuyas novedosas propiedades y formulaciones farmacéuticas buscan resolver los problemas de salud más frecuentes de la población del país.



**Dulce Lourdes Morales Ferrera.** Egresada de Ingeniería en Biotecnología por la Universidad Politécnica del Estado de Morelos (UPEMOR) y con mención honorífica de la maestría en Medicina Molecular por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM). Ha realizado sus estancias de investigación para el desarrollo de sus tesis de posgrado en biotecnología en el Centro de

Investigación Biomédica del Sur, del Instituto Mexicano del Seguro Social (CIBIS-IMSS) especializado en la investigación de plantas medicinales con un enfoque fitoquímico y farmacológico. Actualmente, se encuentra desarrollando su trabajo de tesis en la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) para obtener el título de Doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud.



**Xavier Lozoya Legorreta.** Científico, médico investigador, especialista en herbolaria medicinal de México. En 1975, fundó el Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales (IMEPLAM, A.C.) que introdujo en México el enfoque multidisciplinario en la investigación de estos recursos mediante estudios de historia de la medicina nacional, antropología médica, etnobotánica, fitoquímica y farmacología de productos naturales. Una estrategia que su grupo implementó para fundamentar científicamente la utilización de las plantas medicinales provenientes de la Medicina Tradicional Indígena y abrir el camino a la incorporación de estos recursos populares como medicamentos en la medicina moderna de México. En 1986, fundó el Centro de Investigación en Medicina Tradicional y Desarrollo de Medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que permitiría ampliar el modelo de investigación multidisciplinaria mediante estudios toxicológicos, biotecnológicos y clínicos, al alojar a un número mayor de jóvenes investigadores que se formaron en esta institución de Medicina Social del Estado Mexicano. En este Centro, actualmente denominado Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS-IMSS), se llevan a cabo la mayor parte de las investigaciones mexicanas sobre herbolaria medicinal del país. Ha publicado con sus colaboradores más de 300 trabajos originales de investigación de plantas medicinales en diversas revistas nacionales y extranjeras; es autor de 25 libros sobre diversos aspectos tanto de la historia de la ciencia mexicana, como de la herbolaria tradicional del país; ha registrado varias patentes de medicamentos obtenidos de las plantas. Fue Miembro del Comité de Expertos de Plantas Medicinales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1990 a 2000, participando en las comisiones que diseñaron la Metodología y Reglamentación Internacional sobre el control de calidad de los productos farmacéuticos a base de plantas. Actualmente es el presidente de un pequeño centro-empresa privada de investigación en plantas denominada Phytomedicamenta S.A. de C.V., donde, con un grupo de especialistas, lleva a cabo el diseño y desarrollo de nuevos productos para su directa transferencia tecnológica al sector industrial alimenticio y farmacéutico.

