

Ilustración del lapacho. Digilio, A.P.L.; Legname, P.R. (1966) Los árboles indígenas de la provincia de Tucumán, Opera Lilloana XV, Universidad Nacional de Tucumán, Instituto Miguel Lillo, Tucumán, Argentina, pág. 102.

## El lapacho

Jorge R. Alonso

### English abstract

Lapacho is a Central and South American native tree that reaches twenty metres height and has purple flowers. Its main naphthoquinone (lapachol) was isolated in 1858. Antiseptic, anti-inflammatory and anti-tumoral activities are attributed to the bark, which is the part of the plant used in Medicine.

### Keywords

Pao d'arco, lapacho, *Tabebuia impetiginosa*, *Tabebuia avellanedae*, inmunidad, anti-inflamatorio, anti-septico, lapachol, lapachona, naphthoquinones.

### Resumen

El lapacho es un árbol nativo de Centro y Sudamérica que llega a medir hasta 20 metros de altura y tiene flores púrpura. Su principal naftoquinona (lapachol) fue aislada en 1858. En medicina se emplea la corteza, a la que se atribuyen principalmente actividades antisépticas, antiinflamatorias y antitumorales.

### Palabras clave

Lapacho, *Tabebuia impetiginosa*, *Tabebuia avellanedae*, inmunidad, antiinflamatorio, antiséptico, lapachol, lapachona, naftoquinonas.



### Nombre científico:

*Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley. (*T. avellaneda* Lor. ex Griseb).

### Nombres populares:

Castellano: lapacho, lapacho negro, lapacho rosado, lapacho dorado, lapachito, palo de arco.

Guaraní: tayi.

Portugués: ipé rôxo.

Francés: pau d'arco.

Inglés: pao d' arco, trumpet bush, taheebo.

Familia: *Bignoniáceas*.

### Descripción botánica

Se trata de un árbol de porte medio o grande, de la familia de las *Bignoniáceas*, que llega a medir hasta 20 metros de alto. Su tronco puede alcanzar los 80 cm de diámetro y se caracteriza por presentar una corteza de color castaño oscuro, agrietada y dura. El follaje, caduco, presenta hojas digitadas y opuestas. Sus grandes flores, hermafroditas y tubulosas, miden alrededor de 4 cm de longitud. Son de color rosado, violáceo o púrpureo y están reunidas en panículas terminales. Aparecen durante la primavera (agosto-setiembre), antes que lo hagan las hojas. Sus frutos son cápsulas delgadas que pueden llegar a medir hasta 35 cm de largo <sup>(1, 2, 3, 4)</sup>.

### Hábitat

El género *Tabebuia* abarca 107 especies nativas de las zonas tropicales de América extendiéndose desde México hasta Argentina (provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Entre Ríos, Santa Fe y Tucumán). En Brasil desde el centro-sur hasta la Amazonia. Abunda también en zonas de baja altitud del sur de Paraguay. En Bolivia y Perú sólo se encuentra en algunas zonas montañosas. Debe diferenciarse del lapacho morado (*Tabebuia ipe* S. sin. *T. heptaphylla* T.) el cual se encuentra en el nordeste argentino y sur de Brasil <sup>(1, 4, 5)</sup>.

### Parte utilizada

La droga está constituida por la parte interna de la corteza.

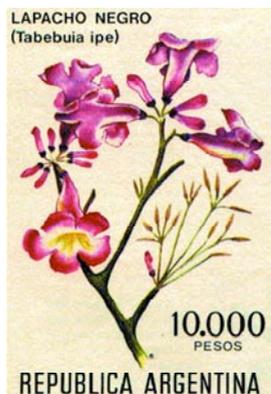
### Historia

La utilización del lapacho por las distintas comu-

nidades indígenas americanas se remonta a épocas precolombinas. La tribu Chalaway (zona brasileño-paraguaya) empleaba la parte interna de la corteza para tratar varias enfermedades: artrosis, fiebre, disturbios intestinales, circulatorios y tumorales. Indígenas andinos (incas y kallawayas) lo empleaban como elemento mágico protector frente a enfermedades, mal de ojo, enemigos, etc. Algunas tribus amazónicas emplean aún las hojas de lapacho, reduciéndolas a polvo dentro de un mortero y luego quemándolas, en rituales de iniciación de la coca <sup>(1, 6, 7, 8)</sup>. El nombre *impetiginosa* hace referencia al empleo de esta corteza en casos de impétigo <sup>(5)</sup>. En tanto *avellaneda* se refiere a que esta especie fue identificada en el partido de Avellaneda (Buenos Aires). El empleo de la madera para la construcción de arcos para cazar, hizo que también se le denominase "palo de arco". En 1858 se aisló el primer compuesto denominado lapachol, cuya estructura química fue dilucidada en 1892 por Hooker. En 1876, en ocasión de un congreso de química realizado en Filadelfia, el profesor Max Siewert de Argentina reveló el aislamiento de unos glucósidos de la corteza de lapachos de Argentina a los cuales denominó ácido lapáchico y ácido lapachónico <sup>(9-10)</sup>. En 1882, E. Patterno publica en la *Gazzetta Chimica Italiana* que la sustancia conocida como ácido lapáchico en realidad es un hidroxiderivado de naftoquinona. Finalmente en la década de los 60 comienzan las primeras investigaciones oncológicas con los componentes activos de su corteza. En Argentina fue muy estudiada por el Prof. Teodoro Meyer (1911-1972), profesor de botánica en el Instituto Miguel Lillo de Tucumán <sup>(3)</sup>.

### Usos etnomedicinales

En Argentina se emplea el cocimiento del leño o de sus hojas por vía externa como astringente, vulnerario y antiséptico en úlceras, eczemas, psoriasis, hemorroides y tumores de piel. La corteza, por vía interna como astringente, antianémico, hipotensor, revitalizante, hipoglucemiante, abortivo, antiséptico urinario, en enfermedades de vías respiratorias (tos convulsiva) y como antitumoral (leucemias). En casos de algias reumáticas emplean el cocimiento de trozos o astillas de la corteza en agua. Las flores también se emplean como béquicas y expectorantes <sup>(1, 11, 12, 13)</sup>. Dentro del folklore gauchesco argentino el lapacho es denominado el



Lapacho negro.  
Sello, República Argentina.

"té de los domadores" debido al vasto empleo de la decocción para consolidar fisuras o quebraduras cuando caen de sus caballos (8). En Bolivia, Brasil y Costa Rica se utiliza especialmente contra distintos tipos de cáncer; en Paraguay como reconstituyente y antisifilítico; en Venezuela y Colombia como antimalárico y antitripanosómico y en Guatemala contra llagas y úlceras dérmicas (1, 2, 7, 10). Para cualquiera de estos fines recomiendan preparar 50 g de corteza en dos litros de agua, debiéndose dejar en maceración durante cuatro días a temperatura ambiente. La dosis es de tres tazas diarias. También suele prepararse como bebida espirituosa: 30 g de corteza en un litro de vino blanco, dejando macerar durante tres semanas. Se toman 3-4 copas diarias. En infecciones urinarias, afecciones reumáticas y como revitalizante se prepara un cocimiento de 30 g de corteza por litro de agua, a razón de tres tazas diarias. En uso externo, se puede aplicar la misma decocción localmente en casos de heridas, quemaduras, contusiones, candidiasis y llagas.

### Otros usos

La madera es utilizada en construcciones navales y carpintería en general, en la fabricación de culatas para armas de fuego, mangos para herramientas y artesanías. En el norte argentino algunas comunidades utilizan el cocimiento o infusión de serrín de lapacho para obtener un colorante amarillo empleado para teñir telas (1, 14, 15).

### Composición química

Los principales constituyentes de la corteza de lapacho son naftoquinonas, grupo de sustancias que también es importante en el leño (2, 16, 17, 18, 19, 20).

De las naftoquinonas del lapacho, destacan, entre otras: lapachol (3-4% en el leño), deoxilapachol, lapachenol,  $\alpha$  y  $\beta$ -lapachona, dehidro- $\alpha$ -lapachona (xiloidona), menaquinona-1, y diversas 2-(1'-hidroxietil)-furanonaftoquinonas, estas últimas presentes especialmente en la corteza. El lapachol presenta una estructura química emparentada a la de la vitamina K, aunque no posee propiedades anti-hemorrágicas.

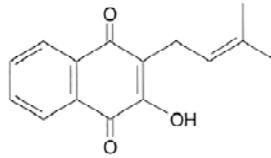
La corteza contiene también aceite esencial (0,55-1,50%), compuesto principalmente por sesquiterpenos.

### Otros componentes

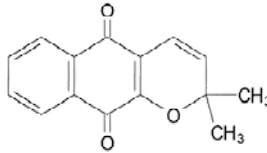
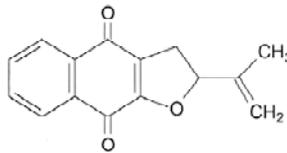
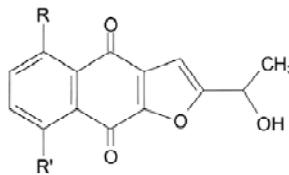
En diversas partes del vegetal se han aislado: 6-O-ayugol, anisaldehído, ácido anísico, antraquinonas (sobre todo en la madera), ácido trimetoxibenzóico, rutinósido, coenzima Q, ceras (1% conteniendo alcohol cerílico y ácido lignocérico), saponinas esteroidales (3-4%), resinas (3-4%), taninos, kigelinona, quercetina, sustancias amargas (0,85-1,4%), carnosol, cicoolivilo y ariltetralino (lignanós), vanilina y ácido vanillico.

Naftoquinonas	Antraquinonas
Lapachol	2-Metil-antraquinona (= Tectoquinona)
$\alpha$ -Lapachona	2-Hidroximetil-antraquinona
$\beta$ -Lapachona	2-Acetoximetil-antraquinona
Dehidro- $\alpha$ -lapachona	Antraquinona-2-aldehído
Deoxi-lapachol	1-Hidroxil-antraquinona
Menaquinona-1	1-Metoxil-antraquinona
Lapachenol	2-Hidroxil-3-metilquinona
Dehidro-iso- $\alpha$ -lapachona	Tabebuína
2-(1'-Hidroxietil)-furanonaftoquinona	
5-Hidroxil-2-(1'-hidroxietil)-furanonaftoquinona	
8-Hidroxil-2-(1'-hidroxietil)-furanonaftoquinona	

TABLA 1. Quinonas en *Tabebuia avellanedae*



Lapachol

Dehidro- $\alpha$ -lapachonaDehidro-iso- $\alpha$ -lapachona

R	R'	
-H	-H	2-(1'-Hidroxi-etil)-furanonaftoquinona
-H	-OH	8-Hidroxi-2-(1'-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona
-OH	-H	5-Hidroxi-2-(1'-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona

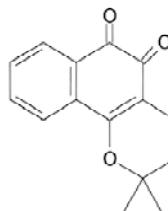
 $\beta$ -lapachona

FIGURA 3. Algunas naftoquinonas del lapacho.



## Acciones farmacológicas

### Actividad antitumoral

El lapacho es considerado desde hace años como agente antitumoral. Aunque los estudios científicos realizados hasta la fecha han arrojado algunos resultados alentadores, aún quedan por dilucidar ciertos aspectos íntimos de su mecanismo de acción y la variabilidad de la respuesta observada en humanos.

Uno de los primeros ensayos con el extracto acuoso de la corteza de lapacho fue efectuado en la Universidad de Pernambuco (Brasil), administrando a ratas por vía intraperitoneal dosis de 200 mg/Kg, demostró una actividad inhibitoria del 44% en modelos experimentales de sarcoma Walker-256. Por su parte, el lapachol mostró un mejor rendimiento (50%) y un porcentaje de inhibición sobre otro tipo de tumores como el sarcoma ascítico Yoshida y el linfoma Murphy-Sturm, del orden del 82% (21). En ese sentido la  $\beta$ -lapachona había demostrado una actividad antitumoral algo menor (22).

En base a estos resultados preliminares, en el año 1968 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos había determinado que el lapacho contenía principios activos suficientes para iniciar los ensayos como droga antitumoral. A tal fin y luego de finalizados los estudios preclínicos y toxicológicos, realizó durante un período entre 5-21 días, un ensayo (23, 24) sobre 19 pacientes con tumores no leucémicos avanzados de distinta localización y 2 pacientes con leucemia mielocítica crónica recidivante, a los cuales se administró lapachol por vía oral a dosis entre 250 y 3750 mg diarios. Sólo un paciente obtuvo una regresión de su cáncer metastásico de mama, mientras que el resto no experimentó ningún tipo de mejoría. El estudio reveló que altas dosis (mayores a 1500 mg diarios) se asociaban a cuadros importantes de náuseas, vómitos y prolongación del tiempo de protrombina. También se concluyó que la actividad antitumoral demostrada *in vitro* estaría determinada por la combinación de varios principios activos ya que tanto el lapachol como la lapachona administrados por separado en humanos no habían arrojado resultados antineoplásicos significativos (25, 30).

Posiblemente los pobres resultados podrían tener relación con la baja absorción oral del lapachol, ya que los niveles en sangre nunca alcanzaron los 30 mg/ml, cantidad crítica para una respuesta antitumoral de dosis de 50 mg/Kg (26). Del mismo modo el suministro de dosis muy altas (tóxicas) para encontrar una actividad positiva hizo que perdieran interés futuros estudios realizados por ese centro, los cuales fueron finalizados totalmente en la década de los 70 (25).

Sin embargo tiempo después, la metodología empleada en este ensayo fue muy cuestionada por algunos investigadores, aduciendo que no se trabajó con el conjunto de principios activos, sino sólo con una naftoquinona, a la espera de obtener un resultado satisfactorio para iniciar la síntesis y posteriormente patentarlo (10). Según E. Oswald la no inclusión de los otros componentes tales como carnosol, indoles, coenzima Q, saponinas esteroideas, etc., que también tendrían efectos antitumorales, le restó eficacia y seguridad al ensayo (27).

Otro estudio con pacientes realizado en Brasil demostró que la prescripción de 20-30 mg/Kg diarios de lapachol provocó una reducción del tamaño de los tumores y disminución del dolor en 9 de los pacientes tratados. En tres casos hubo remisión completa y en otros tres hubo que suspender el tratamiento por aparición de náuseas y vómitos. En todos los casos los pacientes realizaban su tratamiento oncológico convencional, lo cual no permite efectuar una evaluación adecuada de la verdadera eficacia del lapachol (28, 29).

En cuanto al mecanismo de acción, una característica general inherente a la actividad de la  $\beta$ -lapachona y el lapachol se centra en parte, en la capacidad de estos compuestos de inhibir el metabolismo de obtención de oxígeno por las células tumorales. Como resultado de ello se generan radicales libres que ejercen un efecto destructor sobre los ácidos nucleicos de dichas células (31-32). Ello posiciona a las naftoquinonas del lapacho dentro de un espectro de actividad diferente al de otros fármacos antineoplásicos.

También se ha descrito que el lapachol interfiere la síntesis de pirimidina por inhibición del dihidroorotato, dando como resultado una disminución del pool de nucleótidos. Se ha sugerido la posibilidad de combinar lapachol con otros agentes anti-



pirimidínicos en quimioterapia oncológica <sup>(33)</sup>. Además, el lapachol tendría un efecto inhibitor de la ribonucleótido-reductasa, enzima responsable de la replicación de ADN subyacente en muchas células tumorales <sup>(34)</sup>.

La vitamina K<sub>3</sub> y quinonas como el lapachol han demostrado *in vitro* alterar la afinidad de receptores por el factor de crecimiento epitelial, un potente agente mitogénico capaz de estimular el crecimiento de fibroblastos humanos y otras líneas celulares <sup>(35)</sup>. En otros ensayos el lapachol, obtenido de *Kigelia pinnata*, ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* del crecimiento en cultivos celulares de melanoma y carcinoma renal <sup>(36)</sup>.

Según algunos autores <sup>(37, 38)</sup>, la β-lapachona actuaría de manera similar a los compuestos naturales camptotecina y topotecan, es decir por inhibición de la DNA topoisomerasa I. Este tipo de inhibición es efectiva en algunos tipos de cáncer tales como el de pulmón, mama, colon, próstata y melanoma. El problema de la administración de β-lapachona en humanos radica en su potencial toxicidad. No obstante, el compuesto 3-alil-β-lapachona (sintetizado a partir de la β-lapachona) ha demostrado baja toxicidad en cultivos celulares, siendo por consiguiente más apto para un futuro ensayo en humanos <sup>(37)</sup>.

El compuesto furanonaftoquinónico 5-hidroxi-2-naftofurandiona aislado de *T. impetiginosa* ha sido patentado en Japón como agente antitumoral, basado en un nuevo protocolo del NCI de USA <sup>(39)</sup>. Estudios preliminares *in vitro* habían demostrado que las furanonaftoquinonas presentaban actividad inhibitoria en algunas leucemias experimentales <sup>(40)</sup>. El producto se administra en forma de tabletas que contienen 1,5 mg de ingrediente activo, presentando muy baja incidencia de efectos adversos.

En otros ensayos, el extracto metanólico de la corteza interna de *T. impetiginosa* demostró reducir el número de papilomas en ratas bajo inducción con agentes carcinogénicos de piel <sup>(41)</sup>. La identificación y aislamiento de algunos lignanos como el cicloolivilo y el ariltetralino <sup>(42)</sup> motivó sus estudios *in vitro*, demostrando dichos compuestos actividad antitumoral en modelos experimentales de sarcoma en ratas <sup>(43)</sup>.

### Actividad antiinfecciosa

La dividiremos de acuerdo al tipo de germen estudiado:

- Actividad antimicrobiana: El lapachol ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* sobre estafilococos y estreptococos <sup>(27, 44, 45)</sup> en tanto la lapachona lo ha hecho frente a *Bacillus subtilis* y *Salmonella typhimurium* <sup>(46)</sup>. El extracto acuoso de *T. heptaphylla* y *T. impetiginosa* no demostró *in vitro*, actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*, *Aspergillus niger* y *Escherichia coli*. En cambio, el extracto acuoso de *T. impetiginosa* demostró inhibir los cultivos de *Staphylococcus aureus* penicilino-resistentes <sup>(45)</sup>.

Uno de los mecanismos antimicrobianos que se le asignan a la corteza del lapacho está relacionado con la capacidad de intoxicación respiratoria mitocondrial de las naftoquinonas (del 50% en el lapachol a dosis de 110 mmol/l) interfiriendo con el transporte de electrones, de manera similar a su actividad antitumoral <sup>(47)</sup>

- Actividad antiparasitaria: La actividad antiparasitaria sobre *Trypanosoma cruzi* (responsable del Mal de Chagas) por parte del lapachol <sup>(48, 49, 50, 51)</sup> demostró ser efectiva únicamente *in vitro*, ya que en presencia de sangre se anula el efecto. En cambio, ello no ocurre con el derivado sintético alil-β-lapachona que se comporta como tripanosomicida aún en presencia de sangre <sup>(52, 53)</sup>.

La administración oral de tisanas de corteza de lapacho evidenció una actividad protectora de la piel del 97% frente a la penetración de larvas de *Schistosoma mansoni*. Dicha actividad fue relacionada con la presencia de lapachol (0,9%) y terpenoides en la dieta suministrada a ratas durante 3 días <sup>(54, 55)</sup>. Por su parte, la lapachona ha demostrado poseer actividad inhibitoria frente a la *Leishmania* <sup>(50)</sup>.

- Actividad antimicótica: En los primeros trabajos efectuados en la década de los 60 ya se había podido comprobar la actividad *in vitro* de las naftoquinonas del lapacho frente a *Candida albicans* y *Trichophyton spp.*, en especial las α y β-lapachonas y la xiloidina (compuesto emparentado al lapachol) <sup>(44)</sup>. Posteriores estudios demostraron la efectividad del lapachol en casos de candidiasis <sup>(56, 60)</sup>. En cuanto a la actividad fungicida de la β-lapachona frente a *Candida albicans*, la misma demostró



ser mayor que la ejercida por ketoconazol <sup>(57)</sup>. Merece la pena señalar que tisanas elaboradas con la corteza de lapacho son utilizadas popularmente en forma de tampón vaginal en casos de candidiasis <sup>(27)</sup>.

- Actividad antiviral: La acción conjunta de las hidroxi-naftoquinonas ha demostrado ser activa frente a diversos virus de la influenza <sup>(58)</sup>. A su vez, el lapachol ha demostrado ser activo frente al virus de la polio, estomatitis <sup>(59)</sup>, Epstein-Barr <sup>(41)</sup> y frente al virus del *Herpes simplex* (tipo I y II), interfiriendo sobre los mecanismos enzimáticos necesarios para su replicación <sup>(27, 47)</sup>.

En cuanto a la β-lapachona, presenta una actividad inhibidora *in vitro* de la transcriptasa inversa frente a algunos retrovirus relacionados con patologías tales como mieloblastosis aviaria, leucemia murina <sup>(60)</sup> y el Sida <sup>(61, 83)</sup>.

### Actividad antiinflamatoria

Investigadores de la Universidad de San Pablo (Brasil), constataron la actividad antiinflamatoria *in vitro* del extracto acuoso total de la corteza de lapacho con una potencia similar a la fenilbutazona <sup>(62)</sup> sumado a una actividad antiulcerogénica y analgésica <sup>(63)</sup>. En ese sentido se han ensayado geles antiinflamatorios para uso tópico conteniendo lapachol al 0,5% en un pH 8. Estudios *in vitro* e *in vivo* sobre edema plantar de ratas han evidenciado para el gel de lapachol una respuesta antiinflamatoria del orden del 80,84% a los 100 minutos de su administración <sup>(64)</sup>.

Estudios de penetración percutánea *in vitro* de formulaciones tópicas con lapachol demostraron que la absorción de la droga se favorece cuando se emplean geles de carbopol y trietanolamina o hidróxido de sodio. La presencia de una concentración apropiada de un surfactante no iónico también favorece la penetración <sup>(64)</sup>.

### Actividad inmunoestimulante

Tras conocerse mejor el contenido en naftoquinonas de esta especie, se pudo constatar la actividad inmunomoduladora de la corteza del lapacho. A dosis de 0,01 a 1 mg/ml, el lapachol provocó un efecto citotóxico e inmunosupresor sobre granulocitos y linfocitos humanos, pero en dosis inferiores el efecto fue contrario, es decir, inmunoesti-

mulante <sup>(65)</sup>. En ese sentido, el extracto metanólico de la corteza de lapacho ha demostrado *in vitro* aumentar en un 25% la respuesta fagocitaria de macrófagos con microdosis de 1 picogramo/mL <sup>(66)</sup>. Según H. Wagner estos ensayos indican que son necesarias mínimas dosis de naftoquinonas para lograr un efecto inmunoestimulante con esta especie, sin perjuicio de citotoxicidad <sup>(67)</sup>.

### Otros

El lapachol y las naftoquinonas relacionadas con esta especie han demostrado poseer efectos anticoagulantes en ratas y en humanos de manera similar a la 4-hidroxi-cumarina <sup>(68-69)</sup>. Por su parte, compuestos del tipo carnosol presentes en la corteza de lapacho evidenciaron actividad antioxidante frente al anión superóxido, mientras que los derivados indólicos demostraron promover la liberación del glutatión <sup>(40, 70)</sup>.

Un estudio reciente <sup>(71)</sup> señala a los componentes de la corteza interna del lapacho como prometedores agentes antipsoriásicos, de acuerdo a una investigación *in vitro* realizada sobre el crecimiento de cultivos de las líneas queratinocíticas HaCat. En efecto, el compuesto β-lapachona demostró una eficacia comparable al agente antipsoriásico antralina. Finalmente el lapachol ha demostrado en ratas poseer actividad estrogénica y antiestrogénica a la vez. La inyección post-coital de esta sustancia evidenció una acción anticonceptiva en estos animales <sup>(72)</sup>.

### Acciones farmacológicas

Antitumoral
Antiinfecciosa
Antimicrobiana
Antiparasitaria
Antimicótica
Antiviral
Antiinflamatoria
Inmunoestimulante

TABLA 2. Acciones farmacológicas de la corteza de lapacho

### Efectos adversos y/o tóxicos

- Ensayos en animales: Los casos de toxicidad fueron siempre relacionados con compuestos ais-



Lapacho. Foto: Steven Foster.

lados. Por ejemplo, el lapachol fue reportado como inhibidor de la utilización de yodo en cultivos de tejido tiroideo de ovejas y depresor de la respuesta a la hormona folículo-estimulante en ovarios de ratas <sup>(73)</sup>.

No se constató mielosupresión ni toxicidad hepática o renal en ratas a las cuales se les suministró extractos de corteza de lapacho <sup>(68)</sup>. En cambio, dosis mayores de 100 mg/Kg (consideradas muy altas en roedores) generaron pérdida de peso, anorexia, diarrea y somnolencia <sup>(28, 37, 68, 74)</sup>.

La DL<sub>50</sub> de lapachol, xiloidina y β-lapachona administradas intraperitoneal en ratas fue calculada en 1600 mg/Kg, 600 mg/Kg y 80 mg/Kg respectivamente. Los efectos tóxicos de la administración oral de lapachol fueron estudiados en ratas, monos y perros. Los resultados determinaron la muerte en monos después de seis dosis de 0,5 g/Kg diarios y de cinco dosis de 1 g/Kg diarios. Señales de toxicidad fueron observadas en perros y roedores: anemia (entre moderada y severa), reticulocitosis, palidez de mucosas, bilirrubinuria y proteinuria. En perros (no en ratas) también se observó trombocitosis pasajera y leucocitosis, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento del tiempo de protrombina <sup>(73)</sup>.

Dosis orales reiteradas de lapachol en ratas (500 mg/Kg) determinaron la muerte de los animales

con severos cambios histopatológicos en varios de sus órganos. Seis dosis consecutivas de 9 mg/Kg de β-lapachona provocaron también la muerte de los animales observándose cuadros previos de anorexia, pérdida de peso y diarrea <sup>(21)</sup>.

En la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires se ha realizado un estudio de genotoxicidad y mutagenicidad de una muestra comercial de un producto conteniendo extracto líquido de lapacho (Lapacho dorado Krill®) sobre cepas de *Salmonella typhimurinum*. El resultado final determinó ausencia de genotoxicidad y mutagenicidad del producto cuya concentración de lapachol es de 0,2 g/100 mL <sup>(75)</sup>.

- Ensayos en humanos: A las dosis usuales las tisanas de lapacho por lo general son bien toleradas, aunque se recomienda su administración durante períodos cortos <sup>(1, 76, 82)</sup>. En diversos ensayos clínicos, el lapachol (en dosis mayores de 1500 mg diarios) y la β-lapachona, han demostrado provocar náuseas, anemia, aumento del tiempo de protrombina (reversible con vitamina K) y vómitos. En cambio dosis menores de 1,5 g no evidenciaron toxicidad en humanos <sup>(68, 77, 78)</sup>.

El efecto anticoagulante para algunos es dudoso ya que estaría compensado por la actividad pro-vitamínica K de las antraquinonas <sup>(27)</sup>. Los estudios clínicos realizados únicamente con lapachol fueron interrumpidos debido no sólo al riesgo de sus efectos anticoagulantes, sino a que los altos niveles plasmáticos (>30 mg/ml) necesarios para lograr la actividad terapéutica y estarían próximos a las dosis tóxicas <sup>(25, 68, 69)</sup>.

### Interacciones medicamentosas

Los pacientes que se encuentran en tratamiento anticoagulante deberán abstenerse de la toma de extractos de corteza de lapacho sin previa consulta con un facultativo ya que las naftoquinonas pueden incrementar dicho efecto.

### Contraindicaciones

No administrar durante el embarazo por peligro de aborto y teratogenicidad. Dichos efectos fueron confirmados en ratas albinas en dosis mayores de 100 mg/Kg de extractos acuosos de corteza de lapacho <sup>(79, 80)</sup>.



## Estatus legal

En Argentina, la nueva reglamentación sobre fitoterápicos no incluyó al lapacho dentro del listado de hierbas negativas para consumo humano <sup>(81)</sup>. La FDA norteamericana si bien acepta la venta de productos en base a tisanas de lapacho, no permite leyendas o rótulos que anuncien sobre efectos terapéuticos de esta especie <sup>(25)</sup>.

En 1985, las autoridades sanitarias de Canadá no autorizaron su empleo hasta tanto pudieran comprobarse los beneficios terapéuticos. Un informe canadiense sobre el análisis de doce productos comerciales que contenían extractos de lapacho reveló que sólo un producto contenía lapachol, aunque con una concentración bajísima que rondaba entre el 0,003-0,004%. En contraposición, dos productos brasileiros analizados revelaron altas concentraciones de lapachol <sup>(26)</sup>.

Es importante, por tanto, señalar la necesidad de trabajar para conseguir disponer en el mercado de una droga normalizada en cuanto a principios activos y certificada en lo que se refiere a origen botánico, época de recolección, etc.

## Formas galénicas <sup>(27, 82)</sup>

Decocción: 15-20 g de corteza interna en 500 mL de agua. Hervir durante 5-15 minutos. Tomar a lo largo del día, repartido en 2-3 tomas.

Polvo: 25 mg/Kg diarios, divididos en cuatro tomas después de las comidas.

Tintura (1:5): 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto fluido (1:1): 20-40 gotas, 1-3 veces/día.

Nota: El alcohol se considera mejor solvente que el agua para las naftoquinonas. Los niveles de naftoquinonas se expresan en porcentaje de lapachol, debiendo rondar entre el 1 y 2%.

## Dirección de contacto

Jorge R. Alonso

Médico

Asociación Argentina de Fitoterapia.

Av. Santa Fe 3553 2º "8" (1425) Buenos Aires. Argentina.

Tel/Fax: + (5411) 4831-0378 y 4832-0971

e-mail: fitoterapia@sinectis.com.ar

Web: www.plantasmedicinales.org

## Referencias bibliográficas

1. Alonso J. Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic: Bs. Aires, 1998.
2. Gupta M., editor. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED, UNESCO: Colombia, 1995.
3. Mayer T. Árboles nuevos o notables del noroeste argentino. Lilloa 1968; 33: 12-13.
4. Carrizo J, Gómez S, Aceñolaza P. Guía de Arboles del Jardín Botánico Miguel Lillo. Serie Monográfica y Didáctica nº 13. Instituto Miguel Lillo y Facultad de Ciencias Naturales. Univ. de Tucumán, 1991.
5. Gentry A. A synopsis of Bignoniaceae Ethnobotany and Economic Botany. Annals of the Missouri Botanical Garden 1992; 79: 53-64.
6. Estrella E. Plantas Medicinales Amazónicas: Realidad y Perspectiva.. Lima, Perú: Tratado de Cooperación Amazónica. Secretaría Pro-Tempore, 1995. Págs 192-93.
7. Desmarchelier C, Witting-Schaus F. (Eds). Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana. Lima (Perú). Marzo del 2000.
8. Kelner M. Plantas Mágicas en la Medicina. Edit. Albatros, 1979.
9. Pedersen M. Nutritional Herbolgy. Wendell W. Whitman Company, 1994.
10. Jones K. Pau d'arco: Inmune Power from the Rainforest. Healing Arts Press. USA, 1994.
11. Soraru S, Bandoni AL. Plantas de la Medicina Popular Argentina. Edit. Albatros, 1978.
12. Martínez-Crovetto R. Fertility-regulating plants used in popular medicine in northeastern Argentina. Parodiana 1981; 1 (1): 97-117.
13. Bandoni AL, Mendiondo ME, Rondina RV, Coussio JD. Survey of Argentine Medicinal Plants. I. Folklore and Phytochemical Screening. Lloydia 1972; 35 (1): 69-80.
14. Tyler VE. The new honest herbal. Stickley G. Co. (Ed). Philadelphia, PA 1987.
15. Gottlieb OR, Mors WB. Potential utilization of Brazilian wood extractives. Journal of Agricultural and Food Chemistry 1980; 28: 196-215.
16. Burnett A, Thomson R. Naturally occurring quinones. Part X. Journal Chem Soc 1967; 21: 2100.
17. Wasicky R. Fitoquímica de Tabebuia sp. I. Analise de alguns principios. Revista da Faculdade de Farmacia e Bioquímica da Universidade de San Pablo 1967; 5: 383-95.
18. Girard M, Kindack D, Dawson BA, Ethier JC, Awang DV, Gentry AH. Naphthoquinone constituents of Tabebuia sp. J Nat Prod 1988; 51: 1023-4.



19. Hamburger MO, Cordell GA. Furanonaphthoquinones from *Tabebuia avellanedae*. Intern. Congress on Natural Products Research. American Society of Pharmacognosy. 29th. Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. Utah. Poster; 1988.
20. Wagner H. 74. Structure determination of new isomeric naphthol (2,3-b) furan-4,9-diones from *Tabebuia avellanedae* by selective-LEPT technique. Helvetica Chimica Acta (separata) 1989; 2: 659-67.
21. Ferreira de Santana C, Gonçalves de Lima O, D'Albuquerque IL, Lacerda AL, Martins DG. The antitumor and toxic properties of substances extracted from the wood of *Tabebuia avellanedae*. Rev Inst Antib Univ Federal de Pernambuco. Recife. 1968; 8: 89-94.
22. Rao K, et al. Recognition and Evaluation of lapachol as an Antitumor agent. Cancer Research 1968; 28: 1952-1954.
23. Suffness M, Douros J. Current status of the NCI plant and animal product program. Journal of Natural Products 1982; 45: 1-14.
24. Block JB, Serpick AA, Miller W, Wiernicke PH. Early clinical studies with lapachol (NSC: 11905). Cancerw Chemotherapy Reports 1974; 4 (part 2): 27-28
25. Lawrence Review of Natural Products. Taheebo. July, 1990.
26. Awang D. *Tabebuia rosea*. Canadian Pharmaceutical Journal 1988; 5: 323.
27. Oswald E. Lapacho. British Journal of Phytotherapy 1993-94; 3 (3): 112-117.
28. Santana C, et al. Observações sobre as propriedades anti-tumorales e toxicológicas do extrato libere de algunos componentes do cerne de Pau d'arco. Rev Inst Antibióticos 1968; S.1. Vol. 8 (1-2): 90-4.
29. Santana CF, et al. Primeiras observações com emprego do lapachol em pacientes humanos portadores de neoplasias malignas. Revista do Instituto de Antibióticos 1980-1; 20: 61.
30. Carter SK. Lapachol (NSC 11905). Clinical Brochure. National Cancer Institute. (Chemotherapy). November 1967. Pág. 13.
31. Bachur N, Gordon SL, Gee MV, Kon H. NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinone anticancer agents to free radicals. Proc Natur Academ Scienc 1979; 76: 954.
32. Hartwell J. Plants used against Cancer. A survey. Quarterman, Lawrence, Massachusetts, 1982.
33. Keppler D. Adverse Enzyme Regulation 1985; 23: 61.
34. Smith S, Douglas K. IRCS Med Sci 1986; 14: 541
35. Shoyab M, Todaro G. Journal Biological Chem 1980; 255: 8735.
36. Inoue K. A naphthoquinone and a lignan from the wood of *Kigelia pinnata*. Phytochemistry 1981; 20: 2271-6.
37. Merritt P, Snyder L. Pharmacology of b-lapachone and lapachol. Cyberbotanica. Univ. de Texas. May 30, 1997.
38. Boothman DA. Inhibition of potentially lethal DNA damage repair in human tumor cells by b-lapachone, an activator of topoisomerase I. Cancer Research 1989; 49: 605-12.
39. International Patent 9406786-A1. March 1994; Taheebo Japan Co. Ltd.
40. Ikegawa T, Ikegawa N, Tsukada M. Furanonaphthoquinone derivatives, antitumor agents containing them and their isolation from *Tabebuia avellanedae*. Patent-Japan Kokai Tokkyo koho-63 196.576, 1988.
41. Ueda S, Tokuda H. Inhibitory effect of *Tabebuia avellanedae* constituents on tumor promotion. Planta Medica 1990; 56: 669.
42. Villegas J, Amato S, Castro I, Castro O, Jacobson U. 4-aryltetralin lignan and furanonaphthoquinones from *Tabebuia palmeri* R. Fitoterapia 1995; 46 (3): 281-2.
43. Souza Brito A, Souza Brito AA. Medicinal Plants Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings. Medicinal Resources of the Tropical Forest, 1996.
44. De Lima OG. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Revista do Instituto de Antibióticos, Recife. (Brasil) 1962; 4: 102.
45. Anesini C, Pérez C. Actividad antimicrobiana de plantas autóctonas de Argentina. Journal of Ethnopharmacology 1993; 39: 119.
46. Willard T. *Tabebuia avellanedae*. Textbook of Natural Medicine. Pizzorno J. and Murray M, 1987.
47. Guiraud P. Antimicrobial activity of *Tabebuia* spp. Planta Medica. 60 (1994): 373.
48. Braga de Oliveira A. Natural Products and Synthetic Related Compounds as Antimalarial - Trypanosomicidal and Antitumoral. 8º Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Uruguay, 1996.
49. Brandao M. et al. Naphthoquinones with antimalarial and antitrypanosomicidal activity. Tetrahedron Letters 1993; 34: 2437.
50. Fournet A. Productos naturales antiparasitarios, especialmente contra la Leishmaniasis y la Enfermedad de Chagas. Institut Français de Recherches Scientifique pour Développement en Cooperation (ORSTOM), 1995.



51. Pinto A, Pinto C, Pinto M, Rita R, Pezzella C, Castro S. Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *Tabebuia* spp. *Arzneimittelforschung* 1997; 47 (1): 74-9.
52. Boveris A, Stoppani AO, Docampo R, Cruz FS. Superoxide anion production and trypanocidal action of naphthoquinones on *Trypanosoma cruzi*. *Comp Biochem Phys* 1978; (1978): 327-29.
53. Sepúlveda Boza and Cassels B. *Planta Medica* 1995; 62: 98.
54. Austin F. *Schistosoma mansoni*: Chemoprophylaxis with Dietary Lapachol. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1974; 23 (3): 412.
55. Gilbert B, de Souza JP, Fascio M. Schistosomiasis, protection against infection by terpenoids. *An Acad Brasil Cienc Rep Suppl* 1984; 2: 16-21.
56. Herman D. The lapacho, a new treatment for *Candida albicans*. *The Environmental Illness Association Newsletter*. Feb-March (1983): 6-7.
57. Gershon H, Shanks L. Fungitoxicity of 1,4 naphthoquinones to *Candida albicans* and *Trychophyton mentagrophytes*. *Canadian Journal of Microbiology* 1975; 21: 1317- 21.
58. Lagrota M, et al. *Revista de Microbiología* 1983; 14: 21.
59. Tyler V. Pau d'arco (Taheebo) Herbal Tea. *Newsletter. The California Council Against Health Fraud. Inc* 1983; 6 (5): 3.
60. Ortiz Morales M. Pruebas antimicóticas y toxicidad general en 100 especies vegetales de la etnia chacobo. *Univ. Mayor de San Andrés. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, 1995.*
61. Tan G, Pezzutto J, Kinghorn A, Hughes S. Evaluation of natural products as inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Journal of Natural Products* 1991; 54 (1): 143-154.
62. Oga S, Sekino T. Toxicity and antiinflammatory activity of *Tabebuia avellaneda* extracts. *Rev. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de São Paulo* 1969; 7 (1): 47- 53
63. Goel R, et al. *Journal Pharm Pharmacol* 1987; 39: 138.
64. Sester E, Santos E, Santana D. Development of topical formulation and percutaneous diffusion studies in vitro in vitro of lapachol. *WOCMAP II°. Abstract 0-027. Mendoza, Argentina. Noviembre de 1997.*
65. Wagner H, Kreher B, Jurcic K. Immunological investigations of naphthoquinone containing plant extracts isolated quinones and other cytostatic compounds in cellular immunosystems. *Planta Medica* 1986; 6: 550 - A.
66. Kreher B. *Chemische und Immunologische Untersuchungen der Drogen Dionaea muscipula, Tabebuia avellaneda, Euphorbia resinifera und Daphne mezereum* Sowie Iher Präparate. Dissertation of the Faculty of Chemistry and Pharmacy of Ludwig-Maximilians University, Munich; June 1989.
67. Wagner H. In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico and femtogram quantities of cytostatic agents. *Arzneimittel-Forschung* 1988; 38: 273-6.
68. Block JB, Serpick AA, Miller W, Wiernicke PH. Anticoagulant effect of lapachol from *Tabebuia* spp. *Cancer Chemother Reports* 1974; 24: 27.
69. Preusch P, Suttie J. *Archives Biochem Biophys* 1984; 234: 405.
70. Bradford RW, Allen HW, Culbert ML. *Oxidology: The Study of Reactive Oxygen Toxic Species and Their Metabolism in Health and Disease*. R. Los Altos, California: Bradford Foundation, 1985.
71. Muller K, Sellmer A, Wiegrebe W. Potential antiprosoriatic agents: lapacho compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *Journal of Natural Products* 1999; 62 (8): 1134-6.
72. Sareen V. Oestrogenic and antioestrogenic effects of lapachol in mice. *Phytoth Research* 1995; 9: 139.
73. Morrison R, et al. Oral toxicology studies with lapachol. *Toxicol Appl Pharm* 1970; 17: 1-11.
74. Sharapin N, Mendes P, Mors W. Triagem anticancerígena preliminar de plantas brasileiras. Parte II. *Rev. Brasileira de Farmacia. Rio de Janeiro, Brasil, 1978: 77-90*
75. Moreton J. Ensayo de genotoxicidad y mutagenicidad sobre *Salmonella typhimurium* con un extracto líquido de Lapacho dorado Krill. *Cátedra de Higiene y Sanidad. Fac. Farmacia y Bioquímica (UBA); Octubre 1999.*
76. Mc Guffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. (Eds.): *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, 1997.
77. Ontario Breast Cancer Information: Guide to Unconventional Cancer Therapies, 1994: 85-87.
78. *Unconventional Cancer Treatments. Congress of the United States. Office Technology Assessment, 1990.*
79. Alves D. *Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestión y el Amamantamiento. Fitociencia* 1999; Año 2 (3): 12-3.
80. De Almeida E, et al. *Revista Portuguesa de Farmacia* 1988; 38: 21.
81. *Boletín Oficial Argentino. N° 29.369. Sección 1ª. Disposición 1788; 30 de marzo 2000.*
82. Artech García A. *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. 3ª ed., Barcelona: Masson, 1998.*
83. Duke J. Hierbas con potencial anti-SIDA. *Dosier. Medicina Holística* 1991, 28: 39-43.