Revista de Fitoterapia

REVISTA DE FITOTERAPIA · Volumen 3, N.º 1 · Marzo 2003

SUMARIO

Editorial 3

Uña de gato
***Uncaria tomentosa* (Willd.) DC** 5
José Carlos Quintela
Olga Lock de Ugaz

Hierbaluisa
***Aloysia citriodora* Palau** 19
Eduardo Dellacassa
Arnaldo L. Bandoni

Efectividad de un hidrolato de plantas medicinales en la mejoría de diferentes trastornos de la micción 27
Juan Martínez Guijarro
Antoni Barbarà i Molina
Pere Martí Parés Compte

Vara de oro (*Solidago virgaurea* L). Aspectos botánicos y terapéuticos 35
Luz María Muñoz Centeno

Actividad inmunomoduladora de las plantas (II) 45
Ceferino Sánchez
Mahabir Gupta
Ana Isabel Santana

Ficha técnica de *Ginkgo biloba* como integrante de especialidad farmacéutica publicitaria 63

Ficha técnica de *Valeriana officinalis* como integrante de especialidad farmacéutica publicitaria 65

Reseña del 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research 69

Sociedad Española de Fitoterapia 71

Biblioteca 73

Congresos, reuniones, actividades 85

V Coloquio Europeo de Etnofarmacología 90

Instrucciones para los autores 91

ÓRGANO OFICIAL SEFIT SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FITOTERAPIA

cc BY NC ND

FIGURA 1. *Uncaria tomentosa*. Foto: Salvador Cañigueral.

Uña de gato
Uncaria tomentosa (Willd.) DC.

José Carlos Quintela
Olga Lock de Ugaz

Abstract

Uncaria tomentosa (cat's claw) is a plant that grows wild in the Peruvian Amazon. Its bark that contains alkaloids, quinovic acid glycosides, triterpenes, sterols and phenolic compounds, has shown anti-inflammatory and inmunostimulant properties. The anti-inflammatory effect has been related to the protection against the oxidative stress and the inhibition of the expression of several inducible genes associated with the inflammatory process. The immunostimulant properties have been related to the contents of pentacyclic oxindole alkaloids. Cat's claw has not shown toxic effects at the therapeutic dose.

Key words

Uncaria tomentosa, cat's claw, alkaloids, anti-inflammatory, immunostimulant.

Resumen

Uncaria tomentosa (Willd) DC (uña de gato) es una planta originaria de la amazonía peruana. Su corteza, que contiene alcaloides, heterósidos del ácido quinóvico, triterpenos, esteroles y compuestos fenólicos, posee propiedades antiinflamatorias e inmunoestimulantes. La acción antiinflamatoria se ha relacionado con la facultad de la uña de gato para proteger contra el estrés oxidativo y a su capacidad para inhibir la expresión de determinados genes inducibles asociados con el proceso inflamatorio. El efecto inmunoestimulante se atribuye al contenido de alcaloides oxindolpentacíclicos. La uña de gato carece de toxicidad a dosis terapéuticas.

Palabras clave

Uncaria tomentosa, uña de gato, alcaloides, antiinflamatorio, inmunoestimulante.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Revista de Fitoterapia 2003; 3 (1): 5-16

Nombre científico: *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.

Nombres populares: Uña de gato, garabato, garabato amarillo, samento, rangaya, unganangui, bejuco de agua, tua juncara. [1]

Descripción botánica:

Uncaria tomentosa es una planta perteneciente a la familia *Rubiaceae*, originaria del continente americano. Además de en la amazonía peruana, se ha descrito su presencia en algunos países de Centroamérica, Venezuela, Colombia y Ecuador.

Es un gran arbusto trepador que sube a los árboles aledaños a su nacimiento formando enredaderas que alcanzan hasta veinte metros de altura. Las ramas jóvenes son cuadrangulares y los tallos poseen unas espinas ganchudas y leñosas, dirigidas hacia abajo pero no retorcidas, que llegan a medir hasta 2 cm de largo. Estas espinas son las que dan origen a su nombre común de uña de gato (FIGURAS 1-3).

Las hojas son pecioladas, opuestas, de forma oblonga u oblonga aovada y de color verde amarillento, opaco en el haz y verde pálido en el envés, con finos vellos característicos del término "tomentosa". Las inflorescencias poseen hasta cinco cabezuelas esféricas, pedunculadas, solitarias o a veces racemosas. El fruto es bivalvo, oblongo aovado y las semillas son fusiformes, longitudinales y muy pequeñas. [1-3]

FIGURA 2. Lianas de U. *tomentosa*. Foto: B. Vanaclocha.

Se ha descrito la existencia de tres variedades de *Uncaria tomentosa* que no se diferencian en el aspecto exterior sino en el color de la corteza recién cortada, así se distinguen los tres tipos, según el color del líber fresco: plantas con coloración del líber gris-blanquecino, marrón amarillento y rojo oscuro. [1]

Composición química

El análisis de la composición química de la corteza de *Uncaria tomentosa* ha revelado la presencia de alcaloides, heterósidos del ácido quinóvico, triterpenos, esteroles y compuestos fenólicos. A continuación se detalla la misma comparándola con la descrita para *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel., una especie botánicamente muy próxima, que con frecuencia se encuentra en el mercado comercializada como *U. tomentosa*.

1. Constituyentes alcaloídicos

Se ha descrito la presencia de alcaloides oxindólicos pentacíclicos y tetracíclicos, así como de algunos de sus N-óxidos, y de sus precursores indólicos [4-8]. En la FIGURA 4 se señalan las estructuras químicas y la configuración de los centros asimétricos de los alcaloides oxindólicos pentacíclicos (AOP) **1-6**, tetracíclicos (AOT) **7-10**, y de los precursores indólicos respectivos **11-13** y **14-17**.

También se reporta la presencia de harmano, 5a-carboxiestrictosidina, y otros dos glicoalcaloides indólicos **18-21** [9]. Todos ellos han sido identificados en *U. tomentosa*. Para *U. guianensis* se han reportado los alcaloides **1** al **8** y **14** al **16**, así como los N-óxidos de **5** al **8**.

Se debe mencionar que las diferentes muestras analizadas presentan variación en el contenido total de alcaloides así como de los alcaloides individuales. Más aun para *U. tomentosa* se ha determinado que existen dos quimiotipos, uno en el que predominan o existen solamente los AOP y en el otro los AOT. [10]

2. Constituyentes no alcaloídicos

2.1. Heterósidos triterpénicos del ácido quinóvico

En *Uncaria tomentosa* y *U. guianensis* se han aislado el ácido quinóvico **22**, y 16 heterósidos **23-**

BY NC ND

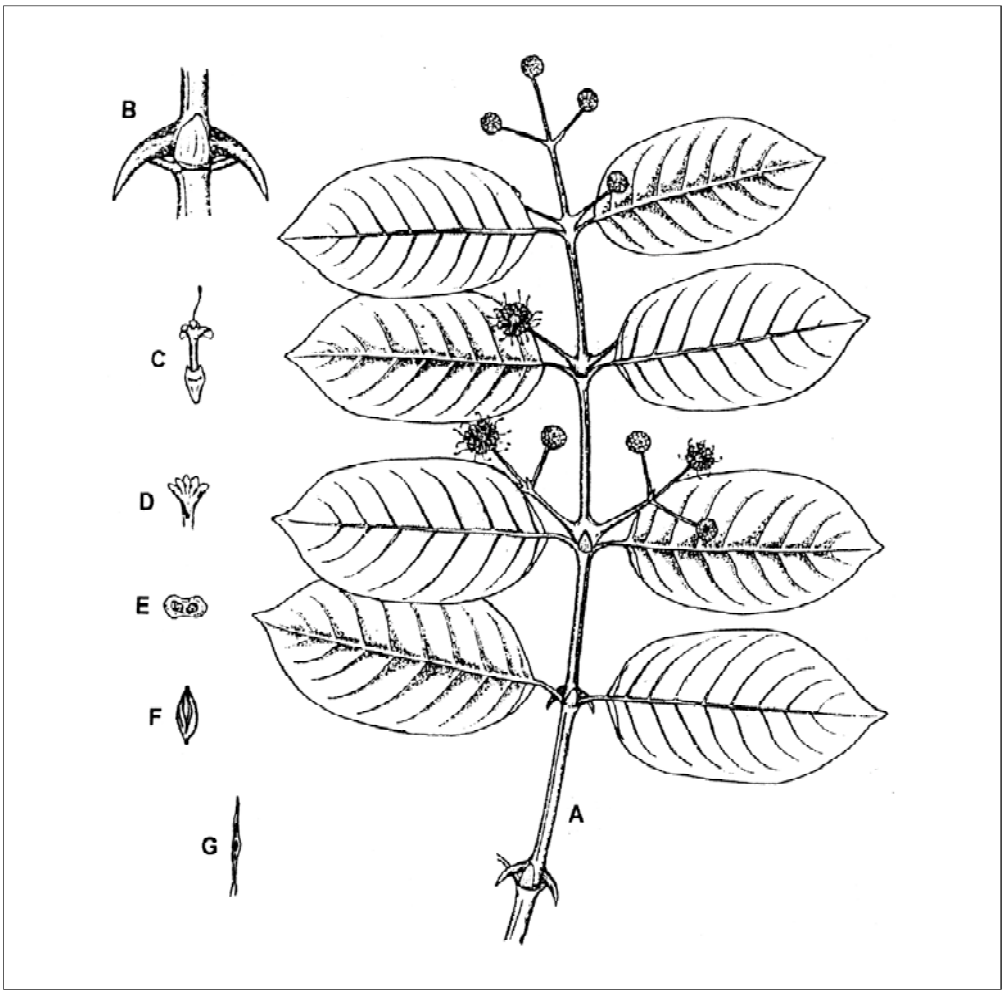


FIGURA 3. Rama de *Uncaria tomentosa* y detalles botánicos: (A) Rama. (B) Espina. (C) Flor. (D) Corola mostrando su interior. (E) Ovario en sección transversal. (F) Fruto. (G) Semilla. Ilustración: Instituto de Fitoterapia Americano.

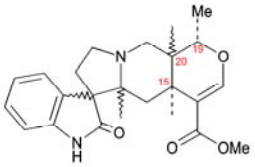
38; de estos últimos, cuatro son comunes a ambas especies, dos solo han sido reportados para *U. guianensis* y los once restantes para *U. tomentosa*. [11-17]

Los azúcares encontrados son glucosa, fucosa, quinovosa, ramnosa y galactosa, los que pueden estar en posición C-3, C-27, C-28, C-3, 27 ó C-3, 28, correspondiendo a 7 con unidades de azúcar en C-3; 1 en C-27; 1 en C-28; 4 en C-3, 27 y 3 en C-3, 28. Las unidades de azúcar se repiten 16 veces para la glucosa, 7 para la fucosa, 4 para la quinovosa, 3 para la ramnosa y una para la galactosa. Las estructuras se encuentran en la FIGURA 5; de todas ellas 14 son de estructura descrita por primera vez.

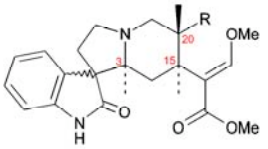
2.2. Otros derivados terpénicos

En *U. tomentosa* han sido aislados otros triterpenos polihidroxilados derivados del ácido ursólico (ácido urs-12-en-28-oico) y del ácido quinóvico [16-18]. Corresponden a las estructuras **39-47** de la FIGURA 5.

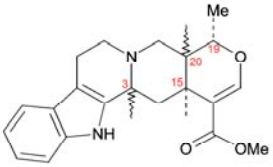
BY NC ND



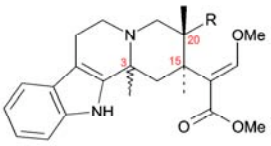
1 3*S*, 7*R*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *S* Pteropodina
2 3*S*, 7 *S*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *S* Isopteropodina
3 3*R*, 7 *S*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *S* Especiofilina
4 3*R*, 7 *R*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *S* Uncarina F
5 3*S*, 7 *R*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *R* Mitrafilina
6 3*S*, 7 *S*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *R* Isomitrafilina



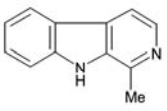
7 3*S*, 7 *R*, 15 *S*, 20 *R*, R=etil Rinchofilina
8 3*S*, 7 *S*, 15 *S*, 20 *R*, R=etil Isorrinchofilina
9 3*S*, 7 *R*, 15 *S*, 20 *R*, R=vinil Corinoxeina
10 3*S*, 7 *S*, 15 *S*, 20 *R*, R=vinil Isocorinoxeina



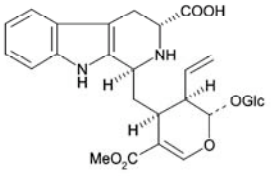
11 3*R*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *S* Akuammigina
12 3*S*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *S* Tetrahidroalstonina
13 3*R*, 15 *S*, 19 *S*, 20 *R* Isoajmalicina



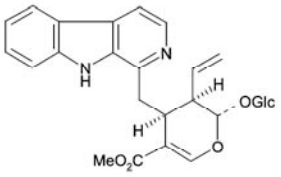
14 3*R*, 15 *S*, 20 *R*, R=etil Hirsutina
15 3*S*, 15 *S*, 20 *R*, R=etil Dihidrocorinanteina
16 3*R*, 15 *S*, 20 *R*, R=vinil Hirsuteina
17 3*S*, 15 *S*, 20 *R*, R=vinil Corinanteina



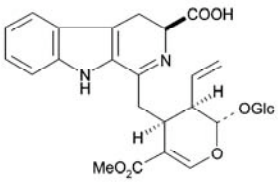
18 Harmano



19 5α-carboxiestrictosidina



20 Lialósido

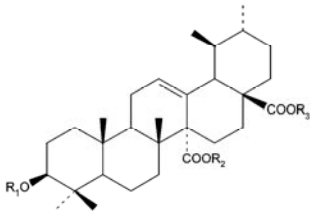


21 Glucósido indólico

FIGURA 4. Alcaloides de *Uncaria tomentosa* y *U. guianensis*. Todos ellos se encuentran en *U. tomentosa*, mientras que en *U. guianensis* sólo se han descrito **1** a **8**, **14** a **16** y los N-óxidos de los alcaloides **5** a **8**.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND



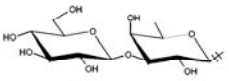
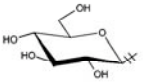
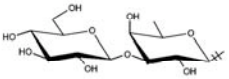
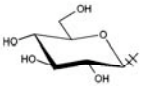
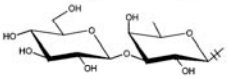
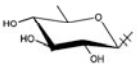
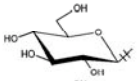
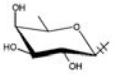
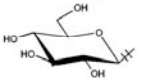
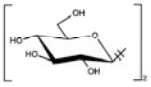
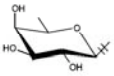
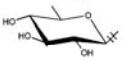
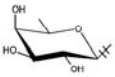
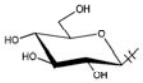
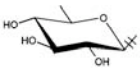
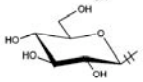
	R_1	R_2	R_3
22	H	H	H
23			H
24		H	
25		H	H
26		H	
27		H	
28	H	H	
29		H	H
30		H	H
31			H
32			H
33	ram	H	H
34	ram – (3→1)-Glc	H	H
35	quin – (3→1)- Glc	H	H
36	quin – (3→1)-gal	H	H
37	ram-(3→1)- Glc	Glc	H
38	H	Glc	H

FIGURA 5. Heterósidos del ácido quinóvico y otros constituyentes no alcaloídicos de *U. tomentosa* y *U. guianensis*. (ram: ramnosa; quin: quinovosa; Glc: glucosa; gal: galactosa.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Revista de Fitoterapia 2003; 3 (1): 5-16

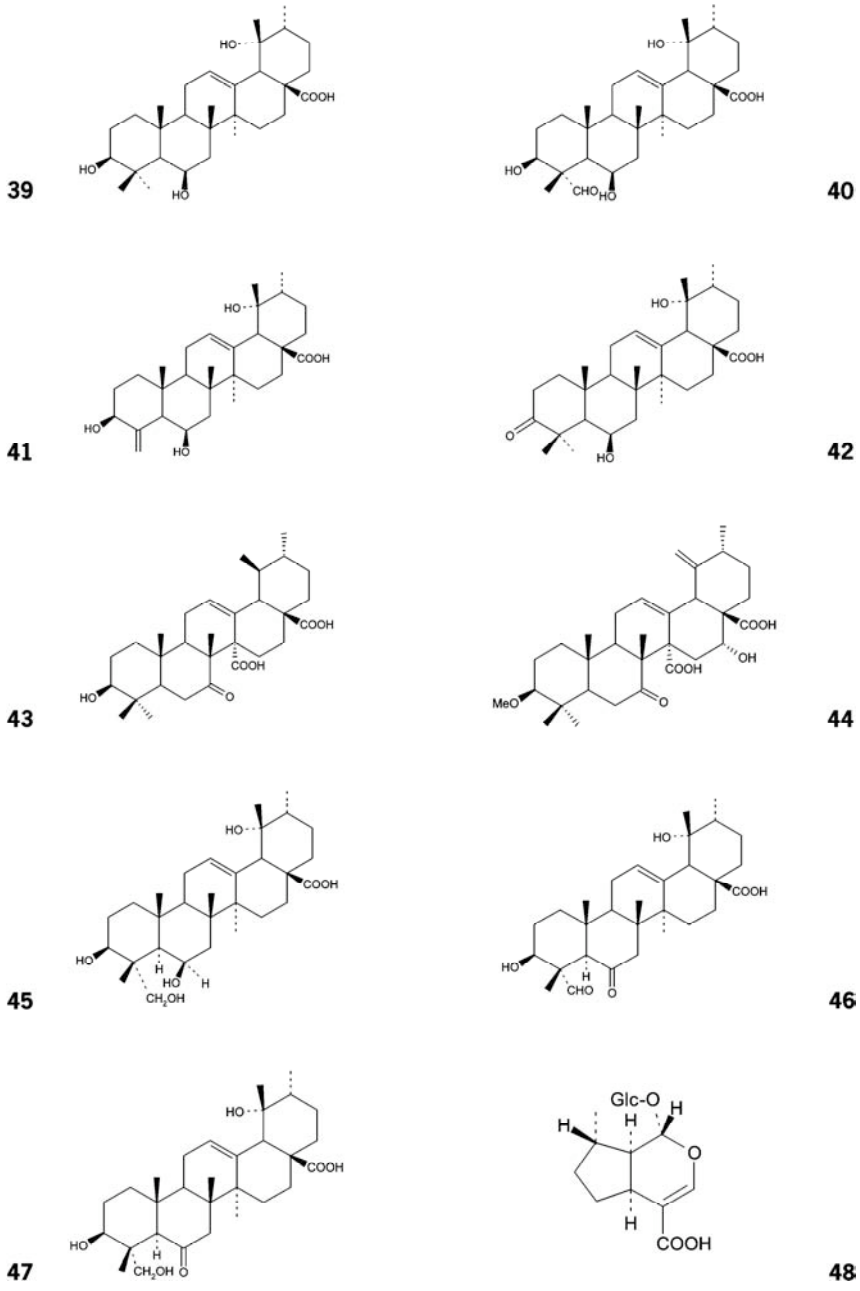


FIGURA 5. (Continuación).

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Se han aislado también los triterpenos lupeol [11], los ácidos ursólico y oleanólico [17], así como los esteroles b-sitosterol, campesterol y estigmasterol [11, 19]. Recientemente se ha descrito la presencia del ácido 7-deoxilogánico **48** [20], que es un iridoide.

2.3. Otros constituyentes no alcaloidales

Dentro de este grupo de constituyentes no alcaloídicos debemos mencionar los compuestos fenólicos: flavonoides, como kempferol, dihidrokempferol [8] y quercetina [11], las procianidinas A1, B2, B3 y B4 [6, 8] y las cinchonaínas Ia y Ib [21].

3. Cuantificación de los alcaloides

La droga vegetal está constituida por la corteza. Los controles de calidad sobre la droga vegetal deben ir destinados por una parte a la identificación inequívoca como *U. tomentosa* y a su diferenciación clara de *U. guianensis*, y por otra parte a la valoración de los principios activos, realizándose habitualmente para ello la cuantificación de los alcaloides.

Los datos existentes actualmente permiten conocer que [22-26]:

a) Se ha encontrado una concentración diferente de alcaloides totales e individuales, en las diferentes muestras analizadas de materia prima y obviamente entre los productos elaborados.

b) La variabilidad puede atribuirse a las diferencias en el origen geográfico, época de recolección o edad de la planta. Cabe recordar, además, que existen diferencias entre las distintas partes de la planta.

c) En el caso de los productos elaborados la diferente concentración puede deberse, además, a las diferentes condiciones de tratamiento de la muestra durante la desecación (bajo sombra o sol, en estufa), la extracción (temperatura y tiempo de extracción, disolvente empleado, relación droga : disolvente), la concentración y secado de los extractos (a estufa, atomizado, liofilizado), entre otros.

d) En lo referente al tratamiento de las muestras para su análisis cromatográfico, éstos presentan cierta variación en cuanto al disolvente utilizado, al tiempo y la temperatura de extracción; de igual manera en las condiciones cromatográficas. Generalmente, se extraen con metanol 50%, se emplea una columna de tipo RP-C18 y la detección se efectúa a 245 nm. La pteropodina es el alcaloide más retenido, mientras que el menos retenido suele ser la especiofilina en la mayoría de sistemas ensayados.

Actividades farmacológicas

1.- Actividad antiinflamatoria y antioxidante

Los primeros estudios farmacológicos realizados con la uña de gato han sido dirigidos a intentar aislar los principios activos de la corteza. Primeramente, se identificó una fracción rica en esteroles, mayoritariamente b-sitosterol (60%), además de estigmasterol y campesterol, que mostraron una actividad antiinflamatoria moderada en ratón. [19]

Posteriormente, se identificó un heterósido del ácido quinóvico con actividad antiinflamatoria, aunque se detectó mayor actividad en fracciones extractivas (con menor grado de pureza) que en los compuestos purificados [15]. Asimismo, parece que esta actividad antiinflamatoria es independiente del contenido en alcaloides de la planta, relacionándose más bien, la presencia de éstos con sus propiedades inmunoestimulantes [7, 27]. Así pues, los datos farmacológicos disponibles parecen indicar que la actividad biológica de esta droga vegetal es debida a la acción sinérgica de diversos compuestos presentes en la corteza.[15, 28]

Un extracto de corteza rico en heterósidos mostró actividad antiinflamatoria por vía oral, produciendo una inhibición del 87,2% a una dosis de 0,16 mg/Kg en el modelo del edema inducido por carragenina en rata. [29]

Los radicales libres y el estrés oxidativo están implicados en el desarrollo de la artritis y otros procesos inflamatorios de tipo crónico [28, 30-33]. De hecho, las sustancias que modifican la acción o producción de estas especies reactivas y, consecuentemente, reducen el grado de lesión de los tejidos, se han mostrado efectivas como antiinflamatorias [34-36]. En este sentido, la uña de gato es un antioxidante efectivo que protege a las células contra el estrés oxidativo [28, 32, 34]. Así, el extracto acuoso de la corteza degrada directamente el peroxinitrito, un potente oxidante celular implicado como mediador en diversos procesos inflamatorios [33, 34]. Neutraliza además, el efecto citotóxico de radicales libres, como 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo y ejerce una acción protectora contra la muerte

CC BY NC ND

celular inducida por radiaciones ultravioleta. [32]

Además de esta capacidad antioxidante, los datos experimentales indican que otro mecanismo podría participar en la actividad antiinflamatoria de la corteza de uña de gato: su capacidad para impedir la activación de NF-kB, un factor nuclear de transcripción que regula la expresión de más de veintiocho genes diferentes implicados en el proceso inflamatorio, incluyendo moléculas de adhesión y citoquinas [32, 37]. De hecho, la supresión de la activación de este factor transcripcional ya se había mostrado efectiva en la terapia antiinflamatoria [38]. Como consecuencia de la supresión de activación de NF-kB, se ha observado que la uña de gato inhibe la expresión de determinados genes pro-inflamatorios, tales como el gen de la óxido nítrico sintasa inducible, con lo que se reduce la producción de óxido nítrico [34]. Se ha observado, además, que la corteza de uña de gato previene los daños gastrointestinales tales como gastritis aguda o enteritis crónica, producidos por la administración de dosis altas de AINE, lo cual refleja la utilidad de esta droga vegetal como coadyuvante en el tratamiento de artritis y otros desórdenes inflamatorios. [32, 39]

Asimismo, la uña de gato es capaz de inhibir la producción de TNF-a tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo*. Esta citoquina es un mediador crítico en el desarrollo de la artritis y otros procesos inflamatorios y su producción está regulada por NF-kB [32]. Es importante mencionar que la concentración eficaz para lograr la inhibición en la producción de TNF-a (1,2-30 ng/ml), es aproximadamente 1.500 veces menor que la necesaria para conseguir el efecto antioxidante (3-10 mg/ml). Este hecho confirma que, aunque NF-kB es un factor de transcripción sensible a oxidantes, la inhibición de su activación y de la producción de TNF-a no es consecuencia de la actividad antioxidante de la uña de gato, sino más bien, de una acción directa sobre su regulación y expresión. [32]

La uña de gato reduce la producción de prostaglandina E2 en macrófagos estimulados con lipopolisacárido, sugiriendo una inhibición de la expresión de la ciclooxigenasa-2, si bien, la concentración inhibitoria (10 mg/ml) es muy superior a la requerida para inhibir la producción de TNF-a (1.2-30 ng/ml) [28]. Tanto el extracto etanólico (80% etanol) como el acuoso inhiben de forma moderada a débil las COX-1 y COX-2, si bien, el acuoso inhibe más eficientemente la COX-1 y el etanólico la COX-2. [40]

Recientemente, se ha publicado un estudio *in vitro* comparativo de la actividad antioxidante y sobre la producción de TNF-a de las cortezas de *U. tomentosa* y *U. guianensis* (FIGURA 6), una especie botánicamente próxima a la anterior y con un contenido en alcaloides oxindólicos considerablemente menor [28]. Tanto la actividad antioxidante, medida por la capacidad de ambas drogas de neutralizar el radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo, como la concentración eficaz para inhibir la producción de TNF-a, resultaron ser similares en ambas drogas vegetales e independientes de su contenido en alcaloides. [27, 28]

2. Actividad inmunoestimulante

Los alcaloides puros y determinados extractos de la corteza enriquecidos en alcaloides incrementan la fagocitosis de granulocitos tanto en dos ensayos *in vitro*, como *in vivo* (test de aclaramiento de carbón). La isopteropodina es el alcaloide con mayor actividad en los ensayos *in vitro*, mientras que en el test de aclaramiento de carbón sólo se observó actividad después de la adición de catequinas a una mezcla inactiva de alcaloides [7, 41].

Recientemente, se ha observado que las células endoteliales EA.hy926 incubadas en presencia de concentraciones bajas de alcaloides oxindol pentacíclicos (1 mM) liberan un factor que incrementa en un 230% ($p < 0,001$) la proliferación de linfocitos B y T humanos débilmente activados o en

FIGURA 6. Corteza de *Uncaria guianensis*. Foto: Steven Foster.

BY NC ND

fase de reposo. Por el contrario, este factor o factores, todavía no identificados, inhiben en más de un 90%, la proliferación de linfoblastos B y T y de las líneas celulares Raji y Jurkat, sin afectar a sus viabilidades [42].

Los alcaloides oxindol tetracíclicos como la rinchofilina e isorrinchofilina no sólo no inducen la liberación de este factor proliferativo, sino que inhiben la actividad de los alcaloides oxindol pentacíclicos sobre las células endoteliales de un modo dosis dependiente (0,01 a 1 mM). Como se ha comentado anteriormente, en los últimos años se ha descrito un quimiotipo de *U. tomentosa* que no presenta alcaloides oxindol tetracíclicos (quimiotipo TOAF, "Tetracyclic Oxindol Alkaloids Free chemotype"). Las primeras evidencias farmacológicas indican que este nuevo quimiotipo TOAF, podría tener un mayor potencial terapéutico como inmunoestimulante, al carecer de alcaloides oxindol tetracíclicos, inhibidores de la actividad inmunoestimulante de los oxindol-pentacíclicos [42-44].

El extracto acuoso de la corteza estimula, de manera dosis dependiente, la producción de interleucinas 1 y 6 en macrófagos alveolares, las cuales inician la cascada de actividades defensivas del sistema inmune. Este incremento se ha observado incluso en macrófagos estimulados con lipopolisacáridos. Lemaire y colaboradores concluyen que los resultados obtenidos sugieren que la uña de gato posee una potente actividad inmunoestimulante [45].

El extracto acuoso de la corteza se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la leucopenia inducida en ratas tras el tratamiento con quimioterapia. Veinticuatro horas después de la inducción de la leucopenia con doxorrubicina, se administró un extracto acuoso de corteza de uña de gato durante 16 días, utilizando como control positivo Neupogen® (Roche), un factor estimulante de la colonia de granulocitos. Los resultados mostraron claramente que ambos grupos se recuperaron más rápidamente que el grupo que no recibió tratamiento tras la doxorrubicina, apreciándose, según los autores, que la recuperación con el extracto acuoso de uña de gato fue un proceso más natural que el conseguido con Neupogen® , ya que todas las fracciones leucocitarias se incrementaron proporcionalmente, mientras que Neupogen® incrementó principalmente los neutrófilos [46].

3. Otras actividades farmacológicas

Seis heterósidos del ácido quinóvico aislados de la corteza mostraron actividad antiviral *in vitro* frente al virus de estomatitis vesicular y uno de ellos además, frente al rinovirus 1B, aunque las CIM_{50} fueron relativamente altas (20-60 mg/l) y próxima a la concentración citotóxica [13].

La corteza de uña de gato ha mostrado actividad antimutagénica *in vitro* frente a fotomutagénesis inducida en *Salmonella typhimurium*. En ensayos *in vivo*, la decocción de la corteza ingerida diariamente durante 15 días por un fumador (20 cigarrillos/día durante 15 años), disminuyó la mutagenicidad inducida en diversas estirpes de *S. typhimurium* por la orina del paciente [47].

El extracto acuoso de la corteza es capaz de inducir la apoptosis e inhibir la proliferación de células tumorales *in vitro*. Se ha observado asimismo, que este extracto incrementa la reparación de ADN, tanto en rupturas de cadena sencilla, como de cadena doble, inducidas por radiación en rata [48, 49].

Toxicidad

Los estudios de toxicidad aguda realizados en ratón no permitieron calcular la DL_{50} ya que no se observó efecto letal a las concentraciones máximas utilizadas en los estudios. Sin embargo, se estima que la DL_{50} es mayor de 8 g/Kg para un extracto acuoso liofilizado (0,05% de alcaloides), mayor de 2 g/kg para la corteza pulverizada y superior a 5 g/Kg para un extracto etanólico seco (4% alcaloides) [43, 48].

La administración de 80 mg/Kg de un extracto acuoso liofilizado (0,05% alcaloides) a ratas durante 8 semanas y de 160 mg/kg durante cuatro semanas, no mostró evidencia de toxicidad en los parámetros examinados, tales como examen histopatológico, peso de los órganos principales, ganancia de peso del animal y consumo de comida que fueron similares a los del grupo control [48]. La administración de 1 g/Kg de un extracto acuoso ácido (0,75% de alcaloides pentacíclicos) a ratas durante cuatro semanas tampoco mostró evidencias de toxicidad [43].

Asimismo, la decocción de la corteza no mostró toxicidad *in vitro* en cuatro bioensayos diferentes a concentraciones de 10-100 mg/ml, no observándose citotoxicidad evidente usando un modelo de línea celular de hamster chino. Igualmente,

BY NC ND

diversas fracciones y extractos de corteza no mostraron efecto mutagénico en varias estirpes de *Salmonella typhimurium* con y sin activación metabólica [47, 50].

Usos terapéuticos

El cocimiento y la maceración de la corteza de uña de gato se han utilizado en la medicina tradicional peruana para el tratamiento de procesos inflamatorios de diversa índole, como artritis, gastritis, inflamaciones dérmicas y de las vías urinarias, así como para el tratamiento de asma, úlcera gástrica, enfermedades degenerativas, procesos virales, convalecencia, astenia, irregularidades en el ciclo menstrual, diabetes [40, 51].

Los datos farmacológicos y clínicos disponibles hasta el momento, no son suficientes para avalar la eficacia de la corteza de uña de gato en parte de estos usos tradicionales. Las propiedades antiinflamatorias son sin lugar a duda, las mejor documentadas tanto a partir de los estudios farmacológicos anteriormente descritos, como a partir de los datos extraídos del tratamiento a pacientes con diversas dolencias reumáticas. Así, en un estudio realizado con 60 pacientes en la Universidad Cayetano Heredia de Lima (Perú) se observó que *U. tomentosa* era igualmente efectiva que los AINE en el tratamiento del reumatismo extra-articular y la osteoartrosis atendiendo a la evaluación final global tanto del paciente, como del médico. En otro estudio cooperativo, multicéntrico, a doble ciego, realizado por la Asociación Peruana de Reumatología, intervinieron 70 pacientes con artritis reumatoide, 35 de los cuales fueron tratados con corteza de *U. tomentosa* y los otros 35 recibieron un placebo. Los resultados mostraron una evolución mucho más favorable en el grupo tratado con *U. tomentosa* en todos los parámetros analizados, tales como rigidez matutina, dolor diurno, dolor nocturno o capacidad funcional o número de articulaciones dolorosas y articulaciones hinchadas, pudiéndose concluir que *U. tomentosa* es un antiinflamatorio prometedor en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide [51,52]. Un estudio clínico a doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 40 pacientes con artritis reumatoide, mostró que el extracto enriquecido en alcaloides oxindol pentacíclicos era efectivo en la reducción del dolor articular en pacientes con esta enfermedad [53]. Actualmente en España, la corteza de *U. tomentosa* está autorizada como medicamento para el tratamiento de procesos inflamatorios [54].

En una prueba realizada con cuatro personas sanas a las que se le administró un extracto acuoso liofilizado de corteza, se observó un incremento en el número medio de leucocitos de 6,60 ± 0,35 (10^9/l) antes del estudio a 7,18 ± 0,50 (10^9/l) seis semanas después ($p<0,05$) [48]. Igualmente, el extracto acuoso liofilizado produjo un incremento estadísticamente significativo en la respuesta inmunológica de 11 individuos sanos a los que se les administró una vacuna pneumocócica, consiguiendo por una parte, elevar la relación linfocitos/neutrófilos en la sangre periférica y por otra parte, reducir el descenso del título de anticuerpos de la vacuna pneumocócica a los 5 meses de su administración [55]. En otro estudio con pacientes, se observó que el extracto acuoso liofilizado reduce significativamente el daño en el DNA inducido en adultos sanos a la vez que promueve su reparación [56].

En un estudio realizado en Austria con 30 pacientes con infección HIV, que habían renunciado a la terapia convencional, recibieron diariamente (vía oral) un extracto que contenía 12 mg de alcaloides oxindol pentacíclicos durante un período de 2,2 a 5 meses. Aquellos pacientes con una tasa de leucocitos más baja experimentaron un incremento y aquellos con un número más alto de leucocitos mostraron un descenso. El porcentaje de linfocitos experimentó un incremento medio del 35% ($p<0,002$) aunque no hubo cambios en la relación de células T4/T8 [43].

Al igual que ocurre con otras drogas vegetales, uno de los aspectos más importantes que deben ser tenidos en cuenta a la hora de demostrar la eficacia clínica de un preparado de uña de gato, es la homogeneidad y caracterización de la droga vegetal. La experiencia práctica nos ha demostrado que algunos de los compuestos químicos que hoy en día se asumen como responsables, al menos en parte, de la actividad farmacológica de la planta, pueden variar de forma muy considerable de unos lotes a otros, tal es el caso por ejemplo, de la distribución de alcaloides oxindólicos, de los que se ha descrito la presencia de dos quimiotipos diferentes, uno sin alcaloides oxindol-tetracíclicos (quimiotipo TOAF) y otro sin alcaloi-

BY NC ND

des oxindol pentacíclicos (quimiotipo POAF). Como hemos comentado anteriormente, los estudios farmacológicos revelan que los alcaloides oxindol tetracíclicos inhiben la actividad inmunoestimulante de los pentacíclicos, pudiéndose esperar por lo tanto, diferentes propiedades terapéuticas para ambos quimiotipos, lo cual, en conclusión, debe ser tenido en cuenta para futuros estudios farmacológicos y clínicos, en los que será imprescindible partir de una droga vegetal con una composición química claramente definida.

Direcciones de contacto

José Carlos Quintela
Laboratorios Farmacéuticos GSN
Area Empresarial de Andalucía, Sector 4
N-IV Km 16,200 Getafe, 28906 Madrid.
e-mail: quintela@gsn.es

Olga Lock de Ugaz
Departamento de Ciencias
Pontificia Universidad Católica del Perú
Av. Universitaria Cdra. 18 s/n - Lima 32
Apartado 1761 Lima 100 - Perú
e-mail: olock@pucp.edu.pe

Referencias bibliográficas

1. Urrunaga R. Investigación etnobotánica de las especies del género Uncaria (Rubiaceae). Trabajo presentado en el II Congreso Italo-Peruano de Etnomedicina Andina. Lima Octubre, 1993.

2. Roseel A. Uña de gato. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Fitomédica 1996; 4: 73-81.

3. Nonato LD, et al. *Uncaria tomentosa* (Willd) DC: Algunos efectos farmacológicos "*in vivo*". Trabajo presentado en la I Reunión Internacional del Género Uncaria. Iquitos, Perú, Agosto 2001.

4. Phillipson JD, Hemingway SR. Alkaloids of Uncaria. J Nat Prod 1978; 41: 503-571.

5. Hemingway SR, Phillipson JD. Alkaloids from S. American species of Uncaria (Rubiaceae). J Pharm Pharmacol 1974; 26: 113.

6. Montenegro de Matta S, et al. Alkaloid and procyanidins of an Uncaria sp. from Perú. II Farmaco 1976; 7: 527-535.

7. Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K. Die alkaloide von *Uncaria tomentosa* und ihre phagozytose-stegernde Wirkung. Planta Med 1985; 51: 419-422.

8. Alvarez CM, Sánchez O, Stilke R, Lock de Ugaz O. Algunos Constituyentes de Uncaria guianensis. Rev de Quím PUCP 1988; 2: 99-104.

9. Kitajima M, et al. New constiuents of cat's claw: chemical and spectroscopic studies. Conferencia presentada en la I Reunión Internacional del Género Uncaria. Iquitos, Perú, Agosto 2001.

10. Laus E, Brössner D, Keplinger K. Alkaloids of peruvian *Uncaria tomentosa*. Phytochemistry 1997; 45: 855-860.

11. Callo N, Henostroza R, Lock de Ugaz O. Constituents of Uncaria guianensis. Bol Soc Quím Perú 1997; 63: 124.

12. Cerri R, et al. New quinovic and glycosides from *Uncaria tomentosa*. J Nat Prod 1988; 51: 257-261.

13. Aquino R, et al. Plant metabolites. Structure and *in vitro* antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and Guettarda platypoda. J Nat Prod 1989; 52: 679-685.

14. Yépez AM, Lock de Ugaz O, et al. Quinovic acid glycosides from Uncaria guianensis. Phytochemistry 1991; 30: 1635-1637

15. Aquino R, et al. Plant metabolites. New Compounds and antiinflamatory activity of *Uncaria tomentosa*. J Nat Prod 1991; 54: 453-459.

16. Aquino R, et al. Triterpenes and quinovic acid glicosides from *Uncaria tomentosa*. Phytochemistry 1997; 45: 1035-1040.

17. Aquino R, de Simone F, Pizza C. New polyhidroxylated triterpenes fron *Uncaria tomentosa*. J Nat Prod 1990; 53: 559-564.

18. Kitajima M, et al. New constiuents of cat's claw: chemical and spectroscopic studies. Conferencia presentada en la I Reunión Internacional del Género Uncaria. Iquitos, Perú, Agosto 2001.

19. Senatore A, et al. Richerchi fitochimiche e biologiche sull *Uncaria tomentosa*. Boll Soc It Biol Sper. LXV 1989; 575-580.

20. Ylias M, et al. Investigation of uña de gato. 7-deoxyloganic acid and 15N NMR spectroscopic studies on pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. Phytochemistry 2001; 57: 781-785.

21. Wirth C, Wagner H. Pharmacologically active procyanidines from the bark of *Uncaria tomentosa*. Phytomedicine 1997; 4: 265-266.

22. Stuppner H, Sturm S, Konwalinka G. HPLC Analysis of the main oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. Chromatographia 1992; 34 (11/12): 597-600.

23. Laus G, Keplinger D, Separation of stereoisomeric oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* by high performance liquid chromatography. J Chromatog A 1994; 662: 243-249.

24. Ganzera M, et al. Improved method for the determination of oxindole alkaloids in *Uncaria tomentosa* by high performance liquid cromatography. Planta Médica 2001; 67: 447-450.

25. Lock O, Doroteo VH, Alvarez CM. Análisis comparativo por CCD y HPLC de alcaloides presentes en productos a

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

base de Uña de gato. Trabajo presentado en la I Reunión Internacional del Género Uncaria, Iquitos, Perú, Agosto 2001.

26. Chávez R, Plaza A. Estudio químico comparativo de uña de gato. Trabajo presentado en la I Reunión Internacional del Género Uncaria, Iquitos Perú, Agosto 2001.

27. Sandoval M, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and Uncaria guianensis) are independent of their alkaloid content. Phytomedicine 2002; 9:325-337.

28. Piscoya J, et al. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action ot the species Uncaria guianensis. Inflam Res 2001; 50: 442-448.

29. Peralta T, et al. Efecto antiinflamatorio del extracto glicosídico de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Uña de Gato. Tesis, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima 1992.

30. Jang D, Murrell GA. Nitric oxide in arthritis. Free Rad Biol Med 1998; 24: 1511-1519.

31. Pelletier JP, et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis *in vivo* by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. Arthritis Rheum 1998; 31: 1275-1286.

32. Sandoval M, et al. Cat's Claw inhibits TNF-a production and scavenges free radicals role in cytoprotection. Free Rad Biol Med 2000; 29: 71-78.

33. Miller MJS, et al. Role of inducible nitric oxide synthase expression and peroxynitrite formation in guinea pig ileitis. Gastroenterology 1995; 109:1475-1483.

34. Sandoval-Chacón M, et al. Antiinflamatory actions of cat's claw: the role of NF-kB. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1279-1289.

35. Dallegri F, et al. Cytoprotection against neutrophil derived hypochlorous acid: a potential mechanism for the therapeutic action of 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. Gut 1990; 31: 184-186.

36. Pearson DC, Jord'heuil D, Meddings JB. The antioxidant properties of 5-aminosalicylic acid. Free Rad Biol Med 1996; 21: 367-373.

37. Winyard PG, Blake DR. Antioxidants, redox-regulated transcription factors. Adv Pharmacol 1997; 18:403-421.

38. Neurath MF, Becker C, Barbulescu K. Role of NF-kB in immune and inflammatory responses in the gut. Gut 1998; 43: 856-860.

39. Miller MJS, et al. The anti-inflammatory actions of the herbal medicine, cat's claw, are due to a suppression of NF-kB activation and inhibition of gene expression. Pediatric Res 1999; 45:114A (abstract).

40. Aguilar JL, et al. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubicaceae). J Ethnopharmacol 2002; 81: 271-276.

41. Wagner H, et al *in vitro* phagocytosis stimulation by isolated plant materials in a chemoluminescence-phagocytosis model. Planta Med 1985; Apr (2):139-44.

42. Wurm M, et al. Pentacyclic oxindol alkaloids from *Uncaria tomentosa* Induce Human endotelial cells to release a lymphocyte-proliferation-regulating factor. Planta Med 1998; 64: 701-704.

43. Keplinger K, et al. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.- Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. J Ethnopharmacol 1999; 64: 23-34.

44. Quintela JC. Nuevas perspectivas terapéuticas para el Quimiotipo TOAF de *Uncaria tomentosa* Willd DC (uña de gato). Revista de Fitoterapia 2002; 2(1): 63.

45. Lemaire I, Assinewwe V, Cano P, Awang DVC, Arnason JT.. Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* (Uña de gato). J Ethnopharmacol 1999; 64: 109-115.

46. Sheng Y, Pero RW, Wagner H. Treatment of chemotherapy-induce leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. Phytomedicine 2000; 7: 137-143.

47. Rizzi R, et al. Mutagenic and antimutagenica activities of *Uncaria tomentosa* and its extracts". J Ethnopharmacol 1993; 38: 63-77.

48. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED 100TM, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. J Ethnopharmacol 2000; 69: 115-126.

49. Sheng Y, et al. Induction of apoptosis and inhibition of proliferation on human tumor cells treated with extract of *Uncaria tomentosa*. Anticancer Res 1998; 18: 3363-3368.

50. Santa María A, et al. Evaluation of the toxicity of *Uncaria tomentosa* by bioassays *in vitro*. J Ethnopharmacol 1997; 57: 183-187.

51. Quintela JC. *Uncaria tomentosa* Willd DC (Uña de Gato). Acófar 2001; 396: 53-54.

52. Visaga M, et al. Evaluación de *Uncaria tomentosa* en pacientes con osteoartritis y en pacientes con reumatismos extraarticulares. Revista Peruana Reumología 1996; 2:3-10.

53. Mur E, et al. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(4):678-681.

54. Catálogo de Plantas Medicinales. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2002.

55. Lamm S, Sheng Y, Pero RW. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*, C-Med-100. Phytomedicine 2001; 8: 267-274.

56. Sheng Y, Li L, Holmgren K, Pero RW. DNA repair enhancement of aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* in a human volunteer study. Phytomedicine 2001; 8: 275-282.

Fuente: www.fitoterapia.net