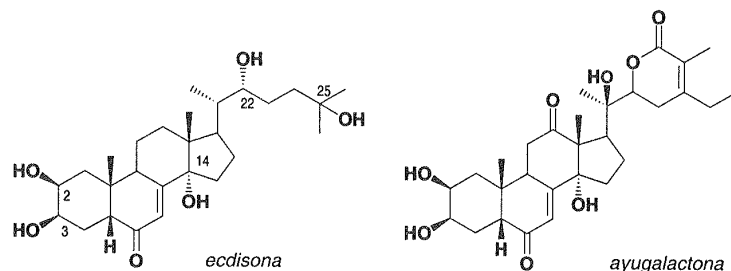


Otros esteroides otros triterpenos

1. Introducción	744
2. Otros esteroides	744
A. Drogas con esteroides	744
guggul	744
condurango	746
sauzgatillo	746
B. Drogas que pueden deber su actividad o parte de la misma a fitosteroles	747
ortiga mayor	748
β -sitosterol	749
extractos de polen, calabaza	750
3. Otros triterpenos	751
A. Cucurbitacinas	751
brionia	751
B. Triterpenos diversos	752
abedul	752
cimífuga	753
<i>Salai guggal</i>	755
C. Triterpenos modificados	755
limonoides	755
Rutaceae	756
Meliaceae, lilas de Persia	756
cuasinoides	757
4. Bibliografía	758

1. INTRODUCCIÓN

Pocos esteroides vegetales, aparte de las sapogeninas y de los heterósidos cardiotónicos, poseen un auténtico interés terapéutico. Bajo un punto de vista estrictamente fitoquímico, se puede mencionar la existencia de los ecdiesteroides. Estos compuestos, emparentados con la ecdisona (= 2 β , 3 β , 14 α , 22 R , 25-pentahidroxi-5 β -colest-7-en-6-ona) se caracterizan por una unión 6-ceto-7,8 dehidro y una polihidroxilación. Se han descrito en los vegetales casi una centena de estructuras, especialmente en las Podocarpaceae. En los Artrópodos, la ecdisona y sus metabolitos son hormonas que intervienen en la regulación de la muda y en otros fenómenos vitales (reproducción, metamorfosis, etc.). La presencia de análogos estructurales de la hormona de muda es sorprendente en los vegetales: podrían jugar un papel defensivo frente a depredadores y/o tener un papel en la fisiología de la planta. Algunas de estas moléculas son, potencialmente, insecticidas; también se empieza a reconocerles diversas actividades farmacológicas.



Se agruparán en este capítulo —es una elección arbitraria— drogas cuya actividad sea debida, de manera cierta o probable, a esteroides, fitosteroles o a compuestos relacionados.

2. OTROS ESTEROIDES

A. Drogas con esteroides

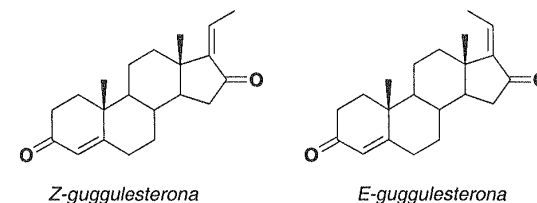
● GUGGUL, *Commiphora mukul* (Hook. ex Stocks) Engl., Burseraceae

La gomo-oleorresina secretada por esta planta de las regiones desérticas de la India es una droga a la que recurre la medicina ayurvédica para tratar, entre otras afecciones, reumatismos, obesidad y desórdenes lipídicos diversos.

La planta, la droga. El guggul es un matorral con ramas espinosas y corteza cenicienta que se desprende en finos rollos, con hojas mono o trifolioladas, flores de

cáliz velludo y corola rojo pardusca, con fruto en drupas ovoides, rojas en la madurez. La especie crece en zonas áridas del noroeste de la India (Rajasthan, Gujarat) y en Pakistán (Baluchistan). La droga se recolecta a intervalos regulares en las semanas que siguen a la incisión superficial de la corteza del tronco y de las ramas gruesas. La droga desecada de buena calidad se presenta en fragmentos vermiculares translúcidos, amarillo pálido o verdosos, de sabor aromático y amargo, con olor balsámico.

Composición química. El polisacárido que constituye la fracción gomosa del guggul es una molécula muy ramificada constituida por D-galactosa, L-arabinosa y el éter metílico en posición C-4 del ácido D-glucurónico. La fracción volátil de la oleorresina se encuentra principalmente compuesta por monoterpenos (mirceno). La fracción resinosa propiamente dicha contiene lignanos diarilfuranofuránicos (sesamina y compuestos relacionados), diterpenos macrocíclicos (cembranos), ésteres del ácido ferúlico y de hidrocarburos saturados polihidroxilados de C₁₈, C₁₉ y C₂₀ (los «guggultetroles») y esteroides derivados del pregnano y del colestano. Los compuestos más interesantes desde el punto de vista farmacológico son las *E*- y *Z*-guggulesteronas, isómeros geométricos de la preña-4,17(20)-dien-3,16-diona. Van acompañados por los guggulesteroles, derivados di- o trihidroxilados de C₂₁ (pregnanos) y de C₂₇ (colestanos).



Acción farmacológica y empleos. El «guggulípido» (es decir el producto estandarizado resultante de la extracción de la gomo-oleorresina con acetato de etilo) se muestra en animales como hipocolesterolemia y hipolipemiente. La actividad se debe a las guggulesteronas; se ve potencializada por otros constituyentes del extracto. Estas cetonas, como el guggulípido y el clofibrato, disminuyen la colesterolemia y la trigliceridemia en diversas especies animales; disminuyen las LDL y VLDL-colesterol y aumentan la relación HDL-colesterol/colesterol total. Las guggulesteronas actúan estimulando la función tiroidea, sin duda por un efecto directo; activan así mismo los receptores de membrana que fijan las LDL a nivel hepático, aumentando así su metabolismo. Estas cetonas actúan además induciendo un aumento de la actividad de la dopamina β -hidroxilasa.

El producto *purificado* parece desprovisto de toxicidad aguda, subaguda o crónica (en rata, perro y mono); no posee efectos mutagénicos ni teratogénicos. Se han realizado en la India, en hombre, diversos estudios clínicos doble ciego pero de calidad metodológica desigual: dichos estudios demuestran la eficacia, similar a la del clofibrato, de la administración prolongada del guggulípido en el tratamiento de ciertas hiperlipidemias (descenso de la colesterolemia y de la trigliceridemia). Estos ensayos han llevado a la comercialización del guggulípido en la India (comprimidos de 500 mg,

es decir de 25 mg de guggulesteronas); indicaciones: tratamiento de hiperlipidemias mixtas, de hipertrigliceridemias y de hipercolesterolemias. La goma bruta puede dar lugar a algunos efectos secundarios (prurito, diarreas); el guggulípido es bien tolerado pero se debe utilizar con prudencia en casos de afecciones hepáticas o de trastornos intestinales (diarreas).

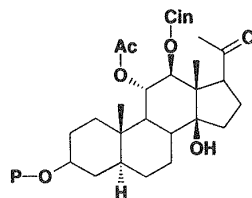
La planta no figura en la Farmacopea, ni en la *Note* de 1998. Parece indispensable realizar estudios complementarios para establecer su interés clínico real. Las preparaciones a base de guggul comercializadas en Francia se proponen habitualmente, solas o asociadas (ispagula, equiseto), en el control de la obesidad.

● CONDURANGO, *Marsdenia condurango* Rchb. f., Asclepiadaceae

La corteza desecada del tronco y de las ramas, se encuentra todavía inscrita en la última edición (VII) de la Farmacopea helvética –debe contener como mínimo 1,8% de glicósidos amargos–, fue oficial en Francia hasta 1949. Su empleo en Europa se encuentra en la actualidad muy restringido. Esta especie lianescente que proviene de la Cordillera de los Andes (Ecuador, Perú), ha sido utilizada por su corteza que contiene fitosteroles, triterpenos, ácidos fenoles y entre un 1-3% de una sustancia amarga, mezcla de geninas pregnánicas polihidroxiladas parcialmente esterificadas y osiladas por un tri-, tetra- o pentasacárido que incluye 2-6-didesoxihexosas: los condurango-glicósidos (A, A₀₋₁, B, C₀, D₀, E₀₋₃, etc.). La estructura de las geninas es bastante similar a la de los digitanol heterósidos y su farmacología es desconocida (únicamente se sabe que los heterósidos son tóxicos, *in vitro*, sobre células tumorales [sarcoma 180]). La droga fue utilizada como tónico amargo y aperitivo. Su empleo por vía oral está autorizado, en Alemania, por la Comisión E con la indicación: pérdida de apetito.

● SAUZGATILLO, *Vitex agnus-castus* L., Verbenaceae

Las sumidades floridas de este arbusto mediterráneo son reputadas anafrodisíacas (*agnus-castus*, *chaste tree*, *Keuschbaum*) y tradicionalmente utilizadas como emenago, sedante y galactógeno; contienen un aceite esencial con cineol e hidrocarburos ses-



Cin = cinamoil; P = pentasacárido
(D-Glu-D-Glu-[3-OMe-6-desoxi-D-Alosa]-D-Ole-D-Cin):
Condurangoglicósido A1

quiterpénicos, flavonoides (especialmente C-heterósidos acilados del luteolol y flavonas polimetoxiladas) e iridoides: aucubósido y agnúsido, *i.e.* 4-hidroxibenzoato (en C-10) del aucubósido. El extracto de la droga inhibe la secreción de prolactina *in vitro* (cultivo de células hipofisarias) e *in vivo* (en rata), sin duda por un mecanismo dopaminérgico. Autores croatas han postulado que la droga contiene 3-ceto-esteroides; la presencia de estos esteroides –continúa sin confirmarse– no sería sorprendente, al haberse demostrado la presencia de ecdisonas en otras especies del género *Vitex*. Se debe señalar así mismo que indicaciones tradicionales del mismo tipo se citan frecuentemente para otras especies de este género, tanto en África como en la India o en el sudeste asiático (anti-conceptivo). Algunos países europeos, en particular Alemania, comercializan especialidades que contienen, entre otros, un extracto alcohólico de fruto de sauzgatillo; se precocizan en el tratamiento de diversos trastornos premenstruales y en síntomas ligados a una deficiencia del cuerpo lúteo (dolores mamarios, irregularidad del ciclo menstrual*, hemorragias uterinas, etc.) así como en el tratamiento del acné. Desde hace poco, el sauzgatillo se puede utilizar en Francia con las indicaciones «utilizado tradicionalmente»: en reglas dolorosas; en el tratamiento sintomático de estados neurotónicos de adultos y niños, en trastornos menores del sueño (¿?) [Note Expl., 1998].

B. Drogas que pueden deber toda o parte de su actividad a fitosteroles

La mayoría de los vegetales superiores elaboran esteroides sustituidos en C-24α (24-metil- y 24-etil esteroides)**. Las formas β no se encuentran generalmente más que como trazas, excepto en las traqueofitas más primitivas, Musgos y Hepáticas***. Aunque los fitosteroides desempeñan un papel importante en la fisiología del vegetal, sus posibles propiedades farmacológicas no parece que posean especial interés.

* A falta de observaciones clínicas que objetiven la actividad de esta droga, se sospecha que sea el origen de un síndrome de hiperestimulación de ovario con foliculogénesis múltiple (cf. Cahill, D.J., Fox, R., Wardle, P.G. y Harlow, C.R. (1994). Multiple Follicular Development associated with Herbal Medicine, *Hum. Reprod.*, 9, 1469-1470).

** Las reglas internacionales de nomenclatura recomiendan designar a los carbonos que sustituyen al carbono C-24, como 24¹ y 24² y no como 28 y 29 que era la denominación anterior a 1989. Esta nomenclatura presenta la ventaja de ser, en cuanto al esqueleto, homóloga a la de los triterpenos (los metilos en C-4 se numeran como 28 y 29, y el metilo en C-14 lo hace como 30). Antiguamente, estos mismos carbonos eran respectivamente 30, 31 y 32. Por otra parte, la nomenclatura R/S para el C-24 es preferible a la α/β. El nombre del compuesto se construye a partir del de algunos esqueletos básicos: colestano, lanostano, ergostano, campestano: el campesterol es el 24R-24-metilcolesta-5,22-dien-3β-ol, o más sencillamente en la actualidad, el campest-5-en-3β-ol.

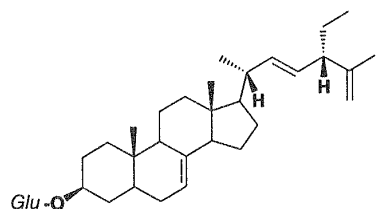
*** En primera aproximación, los 24β-metil (o etil) esteroides son característicos de Hongos y de algunas Algas (sobre todo Chlorophyceae). Los 24-metilén esteroides se encuentran en las algas pardas así como en ciertas familias de vegetales superiores (Asteraceae, Cucurbitaceae, etc.).

● **ORTIGA MAYOR, *Urtica dioica* L., Urticaceae**

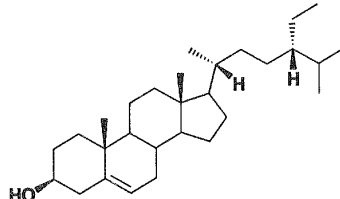
La raíz es oficial en Alemania (DAB 10). El tallo con hojas está inscrito en la BHP (1990).

La planta. Esta mala hierba nitrófila, es muy común alrededor de las casas, en las escombreras y fosos. Su tallo cuadrangular posee hojas opuestas, verde oscuro, con dientes recios triangulares. El peciolo, más corto que el limbo, el limbo y el tallo están recubiertos de pelos urticantes* delgados y unicelulares. Las flores, generalmente unisexuadas se encuentran dispuestas en largos racimos ramificados insertados en las axilas de las hojas. La droga está constituida por los órganos subterráneos, largos rizomas ramificados y raíces amarillentas.

Composición química. Las raíces de ortiga dioica contienen polisacáridos, ácido (10E,12Z)-9-hidroxi-10, 12-octadecadienoico, una lectina de pequeña masa molecular y numerosos compuestos fenólicos en C₆-C₃ (ácidos fenólicos, escopoletol, aldehídos y alcoholes fenilpropánicos) o en C₆-C₂ (alcohol homovainílico libre y glucosilado) así como fenilpropanos dímeros: lignanos diarilbutánicos como el secoisolaricresinol y compuestos semejantes o diarilfuránicos como el neo-olivil. Destaca también la presencia de esteroides: sitosterol libre y 3-O-glucosilado, 7 α - y 7 β -hidroxisitosteroles y sus glucósidos, palmitato de 3-O-glucosil sitosterol.



ejemplo de glucósido de Δ^7 -esterol



sitosterol

Acción farmacológica. La reputación del efecto beneficioso de la **raíz** de ortiga sobre el adenoma prostático no ha sido desmentida por experimentación animal. Los componentes activos no han sido formalmente identificados: la fracción polisacáridica es antiinflamatoria pero ¿cuál puede ser la actividad biológica de los esteroides? ¿y la de sus metabolitos? La posibilidad de una acción *via* inhibición de la aromatasa por el ácido

* La acción urticante se debe al líquido contenido en los pelos y que se libera al menor golpe que rompe su extremidad, transformándose así en verdaderas agujas hipodérmicas. Este líquido contiene acetilcolina, histamina y, según trabajos publicados en 1990, leucotrienos. Sobre la urticaria por ortigas, ver: Oliver, F., Amon, E.U., Brethnach, A., Francis, D.M., Sarathchandra, P., Kobza Black, A. y Greaves, M.W. (1991). Contact Urticaria due to Common Stinging Nettle (*Urtica dioica*) – Histological Ultrastructural and Pharmacological Studies, *Clin. Exp. Dermatol.*, **16**, 1-7.

graso hidroxilado es posible, pero es muy débil (y no induce una modificación del volumen prostático). También se ha supuesto que el extracto de ortiga podría reaccionar con la globulina sérica que transporta la testosterona. Esta interacción, débil [1-10 mg/ml] y demostrada *in vitro* se debe a la fracción hidrófila, pero no a la lectina. El extracto no inhibe ni la 5 α -reductasa ni la fijación de la dihidrotestosterona sobre sus receptores prostáticos. Recientemente, autores alemanes han emitido la hipótesis de una responsabilidad de los polisacáridos y de la lectina (*Urtica dioica* agglutinine = UDA): las fracciones polares inhiben el crecimiento del tejido prostático y la lectina bloquea la fijación del factor de crecimiento epidérmico segregado por el tejido prostático sobre su receptor. Pero ¿cuál es la biodisponibilidad de estas moléculas polares? Por el momento no ha sido estudiada. Algunos ensayos clínicos publicados entre 1980 y 1990 señalan una actividad más bien positiva del extracto alcohólico de la raíz de ortiga administrado crónicamente sobre los síntomas urinarios asociados al adenoma prostático (mejora en los trastornos de micción y disminución del residuo postmiccional) pero, en opinión de los expertos, la metodología de estos ensayos no está desprovista de errores.

Empleos

Raíces. En ausencia de estudios clínicos serios, la raíz de ortiga se emplea tradicionalmente en Francia y por vía oral [Note Expl., 1998] como coadyuvante en trastornos de la micción de origen prostático y para favorecer la eliminación renal de agua. Según la Comisión E alemana, la raíz de ortiga aumenta el volumen y flujo urinario y reduce el residuo postmiccional. Por este motivo se utiliza en problemas urinarios asociados a los estadios I y II de hipertrofia prostática benigna. La Comisión precisa que la utilización de la droga no modifica la hipertrofia propiamente dicha y no exime de un seguimiento médico. Algunas especialidades comercializadas en Alemania asocian el extracto de raíz de ortiga con el extracto de *Prunus africana* (cf. pág. 161).

Hojas. Las hojas de ortiga, ricas en sales minerales, proteínas, vitaminas, carotenos y compuestos fenólicos, son comestibles. Tradicionalmente, se utilizaban en alimentación avícola. Constituyen una fuente industrial de clorofila. Algunos países europeos las preconizan como antiasténicas y antianémicas. En Francia fitomedicamentos a base de **hojas** de ortiga dioica se utilizan bien por vía oral o tópicamente en las siguientes indicaciones [Note Expl., 1998]: tradicionalmente utilizada en los estados seborreicos de la piel, tradicionalmente utilizada en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores. En Alemania [Comisión E], el tallo con hojas se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de dolores reumáticos, como tratamiento preventivo de la litiasis renal y para facilitar la irrigación en casos de inflamación del aparato urinario. En este mismo país, la medicina popular utiliza el fruto de ortiga (tónico, «estimulante hepático»).

β -SITOSTEROL

Fitomedicamentos constituidos mayoritariamente por β -sitosterol se encuentran disponibles desde hace algunos años en el mercado alemán. Se prescriben para mejorar la

sintomatología y la hipertrofia benigna de próstata. Como los expertos internacionales no tienen en cuenta este tipo de tratamiento del adenoma prostático, los fabricantes tienden a fomentar la realización de ensayos clínicos. De estos ensayos randomizados y en doble ciego se desprende que el tratamiento prolongado induce una regresión en los síntomas cuantificados mediante un cuestionario normalizado (I-PSS), mejoría en la calidad de vida y aumento del flujo urinario. Estos efectos son significativamente superiores a los de un placebo. No se han observado efectos secundarios, ni siquiera con las dosis más elevadas (130 mg/día durante 6 meses).

EXTRACTOS DE POLEN

Algunos países europeos comercializan un extracto obtenido a partir de pólenes de diversas especies vegetales del sur de Suecia. Dos fracciones de este extracto constituyen el soporte de la actividad, una es hidrosoluble y la otra es soluble en acetona y contiene esteroides. La fracción hidrosoluble inhibe *in vitro* tanto el crecimiento de células prostáticas tumorales como el de las normales. El fraccionamiento biodirigido ha llevado al aislamiento de un ácido hidroxámico cíclico, el 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxacina-3(4H)-ona que posee las mismas propiedades inhibitorias. El extracto total disminuye la hipertrofia prostática en la rata. Administrado al hombre, no modifica los niveles sanguíneos de LH, de FSH, de testosterona ni de dihidrotestosterona. Basándose en estudios realizados en pacientes con adenoma prostático, mejora la nicturia, reduce significativamente el residuo postmiccional y, a largo plazo, disminuye el diámetro antero-posterior de la próstata. Sus efectos sobre los otros síntomas habituales de la hipertrofia benigna de próstata no poseen significación estadística. No modifica el flujo urinario.

● CALABAZA, *Cucurbita pepo* L., Cucurbitaceae

Las semillas de calabaza han sido oficinales hasta principios del siglo XX. Se han utilizado ampliamente por sus propiedades vermífugas (se ha comercializado en Francia una especialidad tenicida a base de semillas de calabaza hasta principios de los años ochenta). Desde hace algunos años ciertos países europeos comercializan el aceite de semillas de calabaza para el tratamiento medicamentoso de la hipertrofia benigna de próstata.

Esta planta de gran tamaño, anual, con largos tallos tendidos se caracteriza por poseer grandes hojas cubiertas por pelos rígidos, zarcillos ramificados, flores grandes (5-10 cm) pentámeras, unisexuadas (2 pares de estambres unidos + 1; ovario tricarpeado), gamopétalas, amarillas y, fruto en baya muy voluminoso que contiene numerosas semillas en una pulpa esponjosa. La semilla es aplanada y blanquecina (15-20 × 8-10 × 2-3 mm). Se encuentra rodeada por un anillo redondeado y presenta un estrechamiento oblicuo en una de sus extremidades.

La semilla es rica (30-50%) en aceite insaturado (ácido linoleico 43-55%). Las propiedades vermífugas se atribuyen a un aminoácido cíclico: la 3-amino-3-carboxipirrolidina (0,4-0,8%). El interés de los químicos se ha centrado en la composición esterólica del insaponificable. Los componentes mayoritarios son, como en otras mu-

chas Cucurbitaceae, glucósidos de Δ^7 -esteroides y sus glucósidos: glucósido del espinasterol, 3-O-(β -D-glucopiranosil)-24 β -etil-5 α -colesta-7,25(27)-dien-3 β -ol y el trienol $\Delta^{7,22E,25(27)}$ correspondiente; van acompañados de Δ^5 -esteroides (clerosterol, isofucosterol, estigmasterol, campesterol, etc.), de escualeno, etc.

La actividad de la semilla de calabaza sobre los síntomas relacionados con la hipertrofia benigna de próstata se atribuye a los Δ^7 -esteroides, pero su mecanismo de acción no ha sido elucidado y los estudios clínicos publicados son poco numerosos. La utilización del aceite de calabaza es una práctica antigua y común en Alemania y otros países de Europa central y la Comisión E permite la utilización de la semilla precisando sin embargo que este remedio es solo sintomático. El extracto de semillas de calabaza se asocia a veces a un extracto de *Serenoa repens* (cf. pág. 163).

3. OTROS TRITERPENOS

A. Cucurbitacinas

Las cucurbitacinas son triterpenos tetracíclicos que provienen de un reagrupamiento del catión protostano (ver pág. 657). Insaturadas y polifuncionalizadas –pueden poseer hasta 9 átomos de oxígeno–, las cucurbitacinas se encuentran normalmente al estado de heterósidos y son características de varios géneros de la familia de las Cucurbitaceae. Sustancias muy tóxicas (DL₅₀ próxima a 1 mg/kg ip en ratón), amargas, citotóxicas, confieren a las drogas que las contienen propiedades purgantes drásticas: las semillas de coloquintida (*Citrullus colocynthis* [L.] Schrad.), el zumo del fruto del cohombrito amargo (*Ecballium elaterium* [L.] A. Rich.) y la raíz de brionia (*Bryonia cretica* y otras especies) se han utilizado durante mucho tiempo como purgantes. Aunque estas drogas no se emplean desde hace tiempo* en alopátia y en fitoterapia, algunas como la brionia, se emplean frecuentemente en homeopatía.

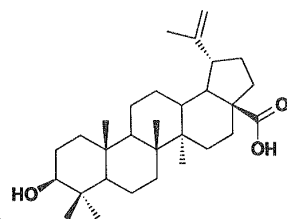
Las cucurbitacinas se han aislado además, en plantas como la hierba de las calenturas (*Gratiola officinalis* L., Scrophulariaceae); su presencia explica la actividad purgante y emética de este antiguo remedio popular, felizmente abandonado.

● BRIONIA, *Bryonia cretica* L. subsp. *dioica* (Jacq.) Tutin, Cucurbitaceae

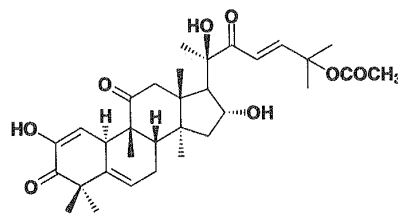
La brionia es una planta dioica vivaz cuyos largos tallos (5 m) poseen hojas palmatilobuladas cubiertas por pelos rígidos y zarcillos que le permiten sujetarse a so-

* A veces puede suceder que se utilicen, voluntariamente o como consecuencia de un descuido. De ello pueden resultar graves consecuencias incluso la muerte del sujeto: 1° Gálvez Contreras, M. del C., López Gallardo, A., Díez García, F. y Yélamos Rodríguez, F. (1996). Intoxicación por coloquintida, una causa poco frecuente de síndrome diarreico agudo, *Med. Clin.*, (Barcelona), **106**, 599; 2° Vlachos, P., Kanitsakis, N.N. y Kokonas, N. (1994). Fatal Cardiac and Renal Failure Due to *Ecballium elaterium* (Squirting Cucumber), *J. Toxicol. – Clin. Toxicol.*, **32**, 737-738.

portes de su alrededor. El fruto, una baya roja en su madurez, puede atraer a los niños. Las raíces, antiguamente utilizadas por sus propiedades purgantes, contienen heterósidos de cucurbitacinas: briodulcósido, briósido, brionósido, cucurbitacina L, brioamarida, briodiósidos A-C, etc. Todas las partes de la planta son tóxicas pero su composición no se conoce de manera tan precisa como la de las raíces. El contacto de las raíces frescas con la piel provoca enrojecimiento, irritación y formación de vesículas. La ingestión de algunos frutos (< de 10 en niños) induce vómitos, dolores abdominales acompañados de diarrea y, en algunos casos, agitación. La brionia figura en la lista B de plantas medicinales inscritas en la Farmacopea (10ª ed., IV.7.b), es decir se trata de una especie «cuya relación beneficio/riesgo es negativa». El único empleo actual de la droga es la preparación de formas homeopáticas. En Armenia, se considera que la raíz de una especie próxima, la brionia blanca (*Bryonia alba* L.) es tónica y adaptógena.



ácido betulínico



cucurbitacina E

B. Triterpenos diversos

Se citará en este apartado el abedul por la riqueza de sus cortezas en triterpenos –que se encuentran así mismo en las hojas– aunque nada permita justificar que estos intervengan en la actividad que se atribuye tradicionalmente a las hojas y a la corteza de este árbol de regiones septentrionales.

● ABEDUL, *Betula* spp., Betulaceae

La droga (Ph. eur., 3ª ed., add. 1998) está constituida por la hoja, entera o fragmentada, desecada, de *Betula pendula* Roth y/o de *B. pubescens* Ehrh., o de híbridos de ambas especies. La hoja de *B. pendula*, terminada en una larga punta acuminada, es glabra; la de *B. pubescens* es ligeramente vellosa y no es ni alargada ni acuminada. La droga debe contener como mínimo un 1,5% de flavonoides, expresados en hiperósido (colorimetría después de reaccionar con AlCl_3).

La hoja contiene numerosos flavonoides (2-3%): rutósido, quercitrósido, hiperósido y otros glicósidos del quercetol (3-*O*-glucuronil, 3-*O*-arabinosil), heterósidos del kenferol y del miricetol, flavonas metiladas, etc. Así como ácidos fenoles y triterpenos derivados del lupano y del dammarano (que se pueden encontrar libres o esterificados por el ácido malónico). En ausencia de datos farmacológicos y/o clínicos la droga se

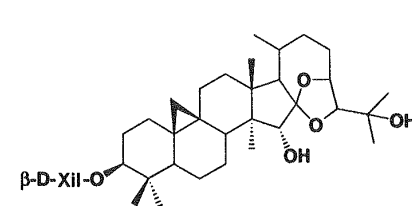
utiliza, en Francia, tradicionalmente por vía oral [Note Expl., 1998]: 1º para facilitar las funciones de eliminación renal y digestiva y 2º para favorecer la eliminación renal de agua*. La Comisión E alemana atribuye a la hoja un efecto diurético; precisa que se utiliza en inflamaciones e infecciones de vías urinarias y en caso de litiasis urinaria. También se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de dolores reumáticos. Sin embargo este empleo no se menciona en el etiquetado de los productos semiterminados.

La corteza contiene gran cantidad de derivados lupánicos (lupeol y derivados hidroxilados, betulinol, ácido betulínico, etc.) así como dammarano, a menudo esterificados sobre el hidroxilo C-3 del ácido malónico (ácido papiriférico). También contiene arilbutanoides y diarilheptanoides heterosídicos. Se considera diurética igual que la hoja.

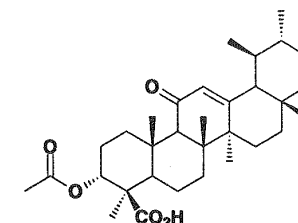
El ácido betulínico es citotóxico *in vitro* e *in vivo*: inhibe selectivamente, induciendo apoptosis, el crecimiento de melanomas humanos desarrollados en ratones. Algunas amidas del ácido betulínico (amida del ácido 11-amino-undecanoico y RPR 103611) son selectivos y potentes inhibidores de la replicación del virus VIH-1. Su IC50 sobre ciertas cepas es del orden de 10 nM. Inactivos sobre las enzimas del virus (proteasa, transcriptasa inversa), impiden la formación del sincitio y bloquean la entrada del virus en las células. (N.B.: la experimentación inicial que permitió la comprobación de estas propiedades fue llevada a cabo con el ácido betulínico aislado de la corteza de platano, «*Platanus hybrida* Brot.», Platanaceae).

● CIMÍFUGA, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., (= *Actea racemosa* L.), Ranunculaceae

Esta especie herbácea norteamericana es reputada como antiinflamatoria y diurética, sedante, antitusiva. El rizoma y las raíces (BHP 1990), presentan actividad estrogénica y se han propuesto tradicionalmente para diversos trastornos ginecológicos menores. Químicamente los órganos subterráneos contienen formonometina lo que



cimicifugósido

ácido 3-*O*-acetil-11-cetoboswélico

* La gatuña, tanto en Francia como en Alemania, debe reivindicar indicaciones idénticas. Esta Fabaceae europea (*Ononis spinosa* L.) contiene un triterpeno procedente de una «doble ciclación del escualeno, la onocerina. Nada demuestra que esta sustancia intervenga en la actividad –que por otra parte no ha podido verificarse–. La raíz de ononis contiene así mismo isoflavonoides (isoflavonas [glicósidos de la formonometina y de la biochanina-A], pterocarpanos) y menos de 1 ml/kg de aceite esencial.



Quassia amara L.

podría justificar la actividad estrogénica, ya que esta isoflavona se fija de forma competitiva a los receptores estrogénicos (útero de rata ovariectomizada). Contienen también triterpenos tetracíclicos derivados del cicloartanol cuya cadena lateral, oxidada, se cicla por cetilización (acteína, cimicifugósido). El extracto de la droga es, en animal, hipotensor, vasodilatador, antiespasmódico y antiinflamatorio. La droga, no se utiliza prácticamente en Francia (excepto en forma de tintura madre), se emplea todavía en Alemania (trastornos neurovegetativos de la menopausia, síndrome premenstrual).

● SALAI GUGGAL – ÁCIDOS BOSWÉLICOS

El ácido boswélico (ácido 3 α -hidroxi-12-urs-en-23-oico), el ácido 3-*O*-acetil-11-ceto-boswélico (= AKBA) y los derivados cercanos son los constituyentes biológicamente activos del *salai guggal*, es decir de la gomo-oleorresina elaborada por *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. (= *B. glabra* Roxb., Burseraceae). Remedio tradicional de la medicina ayurvédica, este producto se emplea en la India para el tratamiento de diversos estados inflamatorios, principalmente en forma de un extracto alcohólico (Sallaki®). Estos ácidos boswélicos se encuentran igualmente en el olíbano (incienso), gomo-oleorresina segregada por *Boswellia carteri* Birdw (cf. pág. 572). La actividad antiinflamatoria de los ácidos boswélicos ha sido estudiada sobre diversos modelos animales (artritis inducidas y edemas) y se ha podido establecer que el AKBA y, en menor medida, el ácido boswélico, son, *in vitro*, inhibidores específicos de la 5-lipoxigenasa, y por tanto de la síntesis de leucotrienos.

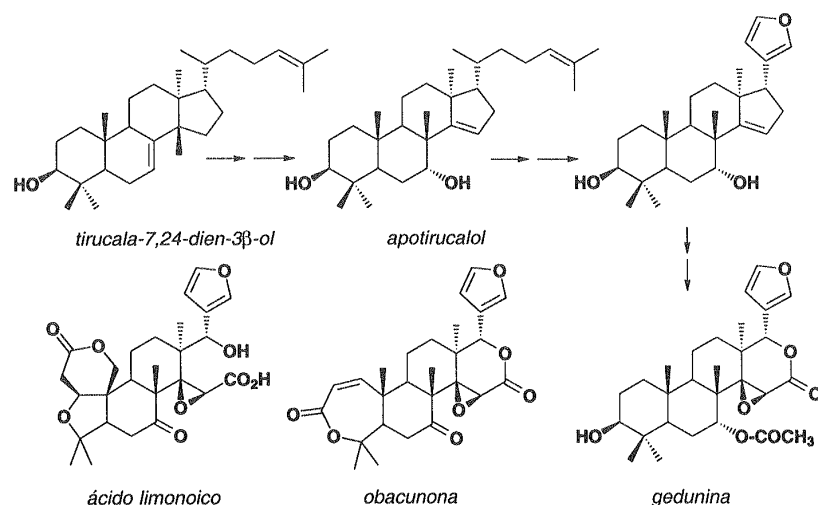
Estudios preliminares realizados en rata han señalado la ausencia de toxicidad, tanto aguda como crónica (1 g/kg/día \times 6 meses) de estos ácidos triterpénicos. Observaciones clínicas realizadas en pacientes de artritis reumatoide –aunque no se ha precisado la metodología de estos ensayos– inducen a pensar que este producto, bien tolerado, podría constituir una terapia coadyuvante. Evidentemente es necesario la realización de otros ensayos para precisar el interés real de este producto.

C. Triterpenos modificados

Numerosos géneros pertenecientes a familias del orden de las Rutales (Rutaceae, Meliaceae, Simaroubaceae, Cneoraceae) son capaces de degradar profundamente el esqueleto triterpénico. Las principales modificaciones consisten en una ciclación (limonoides) o en la eliminación de la cadena lateral en C-17 (en la mayoría de los cuasinoides) así como en la apertura oxidativa del ciclo D (cuasinoides) y/o del ciclo A (limonoides). En cierto número de casos, las modificaciones son más profundas: apertura de los ciclos B o C seguida a veces de reciclación, etc.

Limonoides

En la actualidad se han descrito más de 300 limonoides provenientes del metabolismo de un 4,4,8-trimetil-17-furanil-esteroide. Este se forma a partir del Δ^7 -tirucalol (o



del Δ^7 -eufol): la apertura del epóxido 7(8) permite la migración C-14 \rightarrow C-8 del metilo y la creación de una insaturación 14(15) da lugar a la constante presencia de un hidroxilo en C-7. La oxidación de los ciclos A y/o D se realiza siguiendo un proceso semejante, ej.: oxidación en α de la insaturación y reacción de Baeyer-Villiger. Pueden posteriormente producirse reagrupamientos y oxidaciones (ver esquemas y referencias citadas).

Rutaceae. Los limonoides de los *Citrus* no poseen interés farmacéutico; son responsables del amargor que se desarrolla gradualmente en el zumo de los frutos después de su preparación. Este amargor es común a todos los *Citrus* mientras que el amargor inmediato, específico de ciertas especies (pomelos), se debe a heterósidos de flavanonas. En el fruto fresco e intacto, el ácido limonoico monocarboxílico se encuentra en forma de una sal no amarga. Después de la obtención del zumo, se produce una acidificación y lactonización dando lugar a la limonina, amarga. Comercialmente este amargor diferido puede dar lugar a diversos problemas que podrían justificar la eliminación biotecnológica de los principios que lo originan.

Meliaceae. El principal interés económico de la familia es proporcionar madera de construcción de alta calidad: caobas de África (*Khaya grandifolia* DC., *K. ivorensis* A. Chev., *K. anthotheca* (Welw.) DC., etc.), caoba de Honduras (*Swietenia macrophylla* King), sipo (*Entandophragma utile* [Dawe & Sprague] Sprague) y diversas especies de *Turraeanthus*, *Guarea*, *Cedrelus*, etc.

Muy a menudo la manipulación de estas maderas provoca fenómenos alérgicos: dermatitis de contacto, reacciones pulmonares. En la mayoría de los casos la responsabilidad de estas manifestaciones se puede atribuir a triterpenos modificados (ej.: antotocol).

● LILAS DE PERSIA, «neem», *Azadirachta indica* A. Juss., Meliaceae

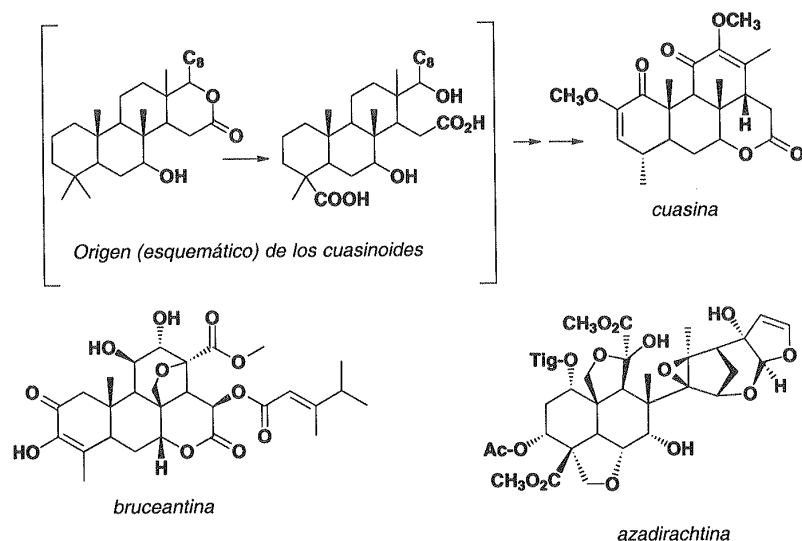
Azadirachta indica es un árbol frecuente en la India, aclimatado en África tropical. La corteza, las hojas y el aceite extraído de las semillas, se utilizan ampliamente en sistemas de medicina tradicional: la corteza es un reconocido tónico y las hojas y el aceite de las semillas se recomiendan como antihelmínticos, antisépticos, antiparasitarios, etc. Se han aislado de las diferentes drogas numerosos constituyentes terpénicos: diterpenos (derivados del abietano) y, sobre todo, más de cincuenta tetranortriterpenoides fuertemente oxidados: azadirachtina, nimbólido, ácido nimbidínico, azadirona, nimbina, etc. Aunque alguna de las propiedades atribuidas a esta droga ha sido objeto de investigaciones (antimalárica, antiinflamatoria, actividad sobre SNC, etc.) las propiedades más interesantes se deben a la azadirachtina. Esta molécula se comporta como un factor antinutritivo para los insectos. Por otra parte, a dosis más bajas, la azadirachtina, por una actividad compleja a nivel de regulaciones neurohormonales del insecto interfiere de una manera notable sobre el crecimiento larvario y el desarrollo de los insectos; induce retraso en el crecimiento, inhibición en la muda y malformaciones que hacen de él un insecticida muy interesante ya que su impacto ambiental es mucho menos importante que el de los pesticidas sintéticos. Algunos productos comerciales pueden obtenerse actualmente en los Estados Unidos (ej.: Margosan-O®, Azatin®, etc.); contienen azadirachtina y, a veces, aceite de semillas de *Azadirachta* que potencializan la actividad.

Cuasinoïdes

La mayoría de estos principios amargos de las Simaroubaceae poseen un esqueleto en C₂₀ (o en C₁₉); algunos de ellos conservan una parte de la cadena lateral de su precursor común y por ello tienen un esqueleto con 25 carbonos. Todas las moléculas de este grupo, se encuentran fuertemente oxigenadas y en forma de lactonas.

Diversas drogas con cuasinoïdes se han utilizado antiguamente por sus propiedades tónicas o insecticidas (piojos, pulgas). Es el caso de las cuasias: cuasia de Surinam (*Quassia amara* L.) y cuasia de Jamaica (*Picrasma excelsa* [Sw.] Planchon), árboles de gran tamaño del Caribe de los que se utilizaba el leño, rico en cuasina, considerado como amargo y aperitivo*. El interés potencial de las Simaroubaceae se debe a la potente actividad biológica de cierto número de cuasinoïdes. El caso más interesante es el de los cuasinoïdes en C₂₀ aislados de las *Brucea*, *Ailanthus*, *Simarouba*, *Castela* y otras *Simaba* que poseen propiedades citostáticas. Esta actividad se debe a estructuras que contienen puentes (8,11 u 8,13) y se encuentran esterificadas (en C-15 o en C-6), insaturadas a nivel del ciclo A e hidroxiladas en C-11 y C-12 como, por ejemplo, la bruceantina. Diversos cuasinoïdes, generalmente en C₂₀ que poseen puentes son, *in vitro* y a dosis muy débiles (CI₅₀ < 0,02 μ g/ml), antimaláricos. Algunas son asimismo amebicidas.

* Una de las raras especialidades que contiene leño de cuasia (pero también raíz de genciana, cortezas de canela, naranja amarga y quina, nuez de cola, extracto de nuez vómica y glicerofosfato cálcico) se comercializa desde 1910, se trata de la Quintonina®.



4. BIBLIOGRAFÍA

Guggul

- Chander, R., Khanna, A.K. et Kapoor, N.K. (1996). Lipid Lowering Activity of Guggulsterone from *Commiphora mukul* in Hyperlipaemic Rats, *Phytother. Res.*, **10**, 508-511.
- Satyavati, G.V. (1991). Guggulipid : a Promising Hypolipidemic Agent from Gum Guggul (*Commiphora wightii*), in « Economic and Medicinal Plant Research », (Wagner, H. et Farnsworth, N.R., eds.), vol. 5, p. 47-82, Academic Press, Londres.
- Singh, R.B., Niaz, M.A. et Ghosh, S. (1994). Hypolipidemic and Antioxidant Effects of *Commiphora mukul* as an Adjunct to Dietary Therapy in Patients with Hypercholesterolemia, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **8**, 659-664.

Sauzgatillo

- Jarry, H., Leonhardt, S., Wuttke, W., Behr, B. et Gorkow, C. (1991). *Agnus castus* als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynion® N, *Z. Phytother.*, **12**, 77-82.
- Lauritzen, C., Reuter, H.D., Repges, R., Böhnert, K.-J. et Schmidt, U. (1997). Treatment of Premenstrual Tension Syndrome with *Vitex agnus-castus*. Controlled, Double-blind study versus Pyridoxine, *Phytomedicine*, **4**, 183-189.
- Neumann-Kühnelt, B., Stief, G., Schmiady, H. et Kantenich, H. (1993). Investigations of Possible Effects of the Phytotherapeutic Agent *Agnus Castus* on the Follicular and Corpus Luteum Phases, *Human Reprod.*, **8**, suppl. 1, 140.

Ortiga

- Chrubasik, S., Enderlein, W., Bauer, R. et Grabner, W. (1997). Evidence for Antirheumatic Effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in Acute Arthritis : a Pilot Study, *Phytomedicine*, **4**, 105-108.

- Hryb, D.J., Khan, M.S., Romas, N.A. et Rosner, W. (1995). The Effect of Extracts of the Roots of the Stinging Nettle (*Urtica dioica*) on the Interaction of SHBG with its Receptor on Human Prostatic Membranes, *Planta Med.*, **61**, 31-32.

- Wagner, H., Willer, F., Samtleben, R. et Boos, G. (1994). Search for the Antiprostatic Principle of Stinging Nettle (*Urtica dioica*) Roots, *Phytomedicine*, **1**, 213-224.

β -Sitosterol

- Berges, R.R., Windeler, J., Trampisch, H.J. et Senge, T. (1995). Randomised, Placebocontrolled, Double-blind Clinical Trial of (β -Sitosterol in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, *Lancet*, **345**, 1529-1532.
- Klippel, K.F., Hiltl, D.M. et Schipp, B. (1997). A Multicentric, Placebo-controlled, Doubleblind Clinical Trial of (β -Sitosterol (Phytosterol) for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Br. J. Urol.*, **80**, 427-432.

Polen

- Habib, F.K., Ross, M., Lewenstein, A., Zhang, X. et Jatton, J.-C. (1995). Identification of a Prostate Inhibitory Substance in a Pollen Extract, *Prostate*, **26**, 133-139 ; voir aussi Zhang *et al.* (1995). *J. Med. Chem.*, **38**, 735-738.
- Rugendorff, E.W., Weidner, W., Ebeling, L. et Buck, A.C. (1993). Results of Treatment with Pollen Extract (Cernilton © N) in Chronic Prostatitis and Prostatodynia, *Br. J. Urology*, **71**, 433-438.

Cucurbitacinas - brionia

- Miró, M. (1995). Cucurbitacins and their Pharmacological Effects, *Phytother. Res.*, **9**, 159-168.
- Oobayashi, K., Yoshikawa, K. et Arihara, S. (1992). Structural Revision of Bryonoside and Structure Elucidation of Minor Saponins from *Bryonia dioica*, *Phytochemistry*, **31**, 943-946.

Abedul-ácido betulínico

- Keinänen, M. (1993). Comparison of Methods for the Extraction of Flavonoids from Birch Leaves (*Betula pendula* Roth.) Carried out Using High-performance Liquid Chromatography, *J. Agric. Food Chem.*, **41**, 1986-1990.
- Labrosse, B., Pleskoff, O., Sol, N., Jones, C., Hénin, Y. et Alizon, M. (1997). Resistance to a Drug Blocking Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry (RPR103611) Is Conferred by Mutations in gp41, *J. Virol.*, **71**, 8230-8236.
- Pisha, E., Chai, H., Lee, I.S., Chagwedera, T.E., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., Beecher, C.W.W., Fong, H.H.S., Kinghorn, A.D., Brown, D.M., Wani, M.C., Wall, M.E., Hieken, T.J., Das Gupta, T.K. et Pezzuto, J.M. (1995). Discovery of Betulinic Acid as a Selective Inhibitor of Human Melanoma that Functions by Induction of Apoptosis, *Nature Medicine*, **1**, 1046-1050.
- Soler, F., Poujade, C., Evers, M., Carry, J.-C., Hénin, Y., Bousseau, A., Huet, T., Pauwels, R., De Clerck, E., Mayaux, J.-F., Le Pecq, J.-B. et Dereu, N. (1996). Betulinic Acid Derivatives : A New Class of Specific Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry, *J. Med. Chem.*, **39**, 1069-1083.
- Taipale, H.T., Vepsäläinen, J., Laatikainen, R., Reichardt, P.B. et Lapinjoki, S.P. (1993). Isolation and Structure Determination of Three Triterpenes from Bark Resin of Juvenile European White Birch, *Phytochemistry*, **34**, 755-758.

Cimicifuga

- Beuscher, N. (1995). *Cimicifuga racemosa* L. - Die Traubensilberkerze, *Z. Phytother.*, **16**, 301-310.

Salaiguggal - ácidos boswéllicos

- Ammon, H.P.T. (1996). Salai Guggal - *Boswellia serrata* : from a Herbal Medicine to a Specific Inhibitor of Leukotriene Biosynthesis, *Phytomedicine*, **3**, 67-70 ; l'article sert d'introduction