

1er. Premio Nivel B

Hospitales III y II

**“Estudio Clínico Fase I del
Dracontium Loretense K. Krause
(ARACEAE)”**

Autores:

- Dr. Roberto Incháustegui Gonzales
- Ing. Teodoro Cerrutti Sifuentes
- Q-F. Ernesto Nina Chora
- Blgo. Felipe Ríos Isern
- Blga. Mariana Mestanza Dávila
Hospital III de Iquitos
Instituto de Medicina Tradicional (IMET-ESSALUD)
Gerencia Departamental Loreto

RESUMEN

El principal objetivo del presente estudio clínico de Fase I consistió en evaluar la seguridad y tolerancia del extracto acuoso liofilizado del cormo de la planta medicinal *Dracontium lorentense* K. Krause conocido en la Amazonia Peruana como "Jergón sacha". La administración del extracto fue mediante el sistema terapéutico de la microdosis vía intramuscular; el ensayo se definió como de tipo prospectivo, al azar simple, ciego, controlado y unicéntrico; el grupo de estudio estuvo representado por una muestra de 50 voluntarios sanos distribuidos en 3 grupos: 20 recibieron 03 dosis unitarias de 0.025mg, 20 recibieron 0.050mg y 10 recibieron 0.1 ml de agua destilada con un intervalo de 4 días por dosis en cada grupo. La evaluación comprendió análisis de los perfiles bioquímicos y examen médico pre y post tratamiento. Los resultados demuestran que las dosis administradas no ocasionan efectos adversos, asimismo no alteran los signos vitales, revelando de esta manera seguridad y tolerancia; reportándose paralelamente resistencia al esfuerzo y ganancia de peso, mejorando consecuentemente el estado general de los voluntarios, apreciándose además en la evaluación linfocitaria una acción inmunomoduladora, corroborado por las pruebas pre-clínicas de inmunoestimulación efectuadas con ratas. A la dosis de 0.050mg se presentó somnolencia y cefalea pasajera con aumento de apetito como efectos secundarios en un bajo porcentaje de voluntarios, manifestándose también en el grupo control. Las evidencias encontradas hacen permisible la aplicación sin mayor riesgo del extracto de esta especie vegetal en estudios clínicos de Fase II para su evaluación en patologías específicas.

Palabras claves: Ensayo Clínico Fase I, *Dracontium lorentense* K. Krause, "Jergón sacha", microdosis, cormo, fitocomplejo.

SUMMARY

The primary objective of the present clinical study of Phase I consists in evaluating the safety and tolerance of the watery, liophilized extract of the cormo of the medicinal plant *Dracontium lorentense* K. Krause known in the Peruvian Amazonian as "Jergón Sacha". The administration of the extract was through an intramuscular therapeutic system of the microdose; the test was defined by the prospective type at random, blind, and centrally controlled; the study group was represented by 50 healthy volunteers divided into three groups: 20 received 3 unit doses of 0.025mg, 20 received 0.050mg and 10 received 0.1 ml of distil water with an interval of four days between each dose in each group. The evaluation comprised an analysis of the biochemical profiles and a pre and post-treatment medical exam. The results demonstrate that the administered doses do not cause adverse effects, nor do they alter vital signs, revealing safety and tolerance, parallely reporting strength resistance and weight gain, consequently improving the general state of the volunteers, appreciated in the limphocitarie evaluation an inmunemoduler action, the evidence corroborates the pre-clinical immunostimulation encountered in mice. The dose of 0.050mg presented drowsiness and passing fleeting migraine with an increase in appetite as secondary effects in a low percentage of volunteers, manifested as well in the control group. The findings make the application of the extract of this plant species in Phase II clinical studies, the evaluation of its effects on specific pathologies, permissible without great risk.

Key Words: Clinical Test Phase I, *Dracontium lorentense* K. Krause, micro-dose, cormo, phytocomplex.

INTRODUCCIÓN

Teniendo como antecedente una alta diversidad florística en nuestra amazonía, y dentro de ellas numerosas especies promisorias para la conservación y recuperación de la salud, así como también los perfiles epidemiológicos siguen evidenciando a nivel local y nacional tasas de morbilidad y mortalidad elevadas sobretodo en enfermedades genéticas, infecciosas, degenerativas y nutricionales agudas y crónicas, que menoscaban aún más, el nivel de vida de la población, se hace necesario ejecutar estudios clínicos en sus diferentes fases, más aún teniendo como sustento los resultados de investigación pre-clínicos multidisciplinarios con extractos vegetales.

A partir de la década de los sesenta se advierte un interés creciente por el estudio específico de la acción de los fármacos en la especie humana, el descubrimiento de estos fármacos naturales y su correspondiente aplicación no sería posible sin la audacia y persistencia de los investigadores para la ejecución de estudios pre-clínicos y clínicos.

Los desastres de la terapéutica farmacológica debido a la ausencia de ensayos clínicos en el ser humano, como el kernicterus ocasionado por fármacos de origen sulfamídico, anemia aplásica o síndrome gris del recién nacido por cloranfenicol, el síndrome oculo-muco-cutáneo por practolol o las múltiples malformaciones originadas por la talidomida en 1961, obligan a distinguir entre la acción y el efecto de los fármacos y su eficacia terapéutica real así como a valorar su margen de seguridad.⁴

A nivel mundial en los últimos 30 años se han obtenido una diversidad de moléculas bio-activas, procedentes de especies vegetales, las mismas que han sido muchas veces sintetizadas, semi-sintetizadas y/o modificadas estructuralmente para desarrollar formas medicinales útiles en el tratamiento de muchas

enfermedades dentro de las que se encuentran las antes mencionadas.

La aplicación del sistema terapéutico de la microdosis empleado en el presente trabajo, mediante el cual la persona o animal enfermo reciben dosis terapéuticas entre 1000 y 18000 veces menores que la empleada en la medicina alopática clásica, permite conseguir efectos beneficiosos en el tratamiento de las enfermedades haciendo posible su empleo a partir de los extractos vegetales como alternativa de salud evitando riesgos de toxicidad debido a la mínima concentración del principio activo en la solución.⁹

El sistema de microdosis se basa en que existe la predisposición fisiológica en los animales y el hombre, que los hace capaces de reaccionar frente a cantidades muy pequeña de fármacos, cientos o miles de veces menores que las utilizadas por la terapéutica clásica moderna sin llegar a ser tan pequeñas como las empleadas por la homeopatía, después de la cuarta potencia en adelante, con la misma base de la alopátia (Ley de los contrarios); estas disposiciones fisiológicas o sitios de recepción de estímulos se sabe que se ubica en los receptores celulares que se encuentran en el medio extracelular en la membrana, en el citoplasma o en el núcleo.⁹

El *Dracontium loretense* K. Krause conocido vulgarmente como Jergón sachá en la amazonía peruana, es una de las tantas especies que por sus bondades inherentes presenta diversas propiedades, empleándose el cormó en la medicina tradicional como antiofídico, antireumático, inmuñoestimulante y para el tratamiento de úlceras gastrointestinales, hernias y tumores malignos.^{5,10,14}

El grupo étnico Jíbaro del río Tigre y Corrientes suelen administrar el extracto de Jergón sachá a los niños, adultos y ancianos cuando están con enfermedades crónicas, como suplemento alimenticio para recuperar las energías y como estimulante del apetito, además de su uso más popular que es el de bloqueador de las proteasas del veneno de serpiente que en el

organismo produce citotoxicidad, neurotoxicidad y hemorragias incontrolables por destrucción del sistema de coagulación, coma y muerte, cuando este accidente sucede el poblador amazónico utiliza directamente este recurso vegetal para recuperarse.¹¹

El Jergón sachá taxonómicamente pertenece al género *Dracontium* dentro de la familia ARACEAE, el género consta de 2 especies para el Perú según Brako y Zarucchi (1993), a nivel de América tropical unas 10 especies¹² y según Gentry (1993) 13 especies. Su distribución en el Perú está circunscrito a los departamentos de Amazonas, Huánuco, Loreto, Madre de Dios y San Martín, desde 0-1000 m.s.n.m.²

El Jergón sachá es una planta herbácea de hojas compuestas hasta de 4 m de largo; el cormo es feculento, hemisférico, con numerosos cormelos; parénquima reservante con cristales ámbar, rafidios y granos de almidón de hasta 3 unidades.¹⁰

En el Departamento de Fitoquímica del Instituto de Medicina Tradicional- ESSALUD, mediante screening fitoquímico del cormo desecado, se ha determinado la presencia de: Alcaloides, saponinas, cumarinas, azúcares reductores, saponinas, mucílagos, flavonoides y glicósidos, asimismo, en el extracto liofilizado se han encontrado: alcaloides, azúcares reductores, saponinas, flavonoides y glicósidos.¹⁰

Muchos miembros de la familia ARACEAE son cianogénicos, aunque en pocos géneros se han citado alcaloides de los tipos piridina o indol, otros componentes son saponinas, taninos, ácidos fenólicos, aminas y terpenoides.¹⁵ A nivel de la especie se reporta la presencia de: alcaloides, flavonoides, fenoles, saponinas, esteroides y triterpenos.⁸

Dentro del estudio de la biología de los compuestos se encuentran alcaloides, los que presentan efectos demostrados sobre estructuras subcelulares como membranas y citoesqueleto,

influyendo en el transporte a través de membranas, reaccionando a nivel de los receptores para transmisores químicos endógenos, actuando en los ácidos nucleicos y los componentes de la síntesis de proteínas con acción en la inhibición y activación de enzimas como vías para realizar sus actividades específicas. ³

En trabajos toxicológicos experimentales realizados en el IMET-ESSALUD, con el extracto acuoso liofilizado del cormo de *D. loretense* administrado por vía oral e intraperitoneal, éste no presentó efectos tóxicos, debido a que su DL_{50} es mayor a 2.0 g. kg^{-1} en ambos casos; aunque dentro del perfil bioquímico disminuye los niveles de hematocrito y segmentados, e incrementa los niveles de triglicéridos y linfocitos dentro de los límites normales. No se reportan efectos citotóxicos ni genotóxicos, por ambas vías, y tampoco induce la proliferación celular en médula ósea ni se reporta aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados, pero sí demostró actividad inmunoestimulante. ¹⁰

Estudios de farmacología experimental realizados en el IMET-ESSALUD demuestran que el extracto acuoso liofilizado del cormo de *D. loretense* a la dosis de 0.5g/K no modifica el tránsito intestinal, presenta efecto protector de la mucosa gástrica, rápida reconstrucción de tejido así como a la dosis de 2g/K no produce relajación muscular ni incoordinación motora, lo que demuestra la utilidad del fitocomplejo por su inocuidad, escasa presencia de efectos secundarios pasajeros y gran efecto cito-modulador. ¹⁰

Estudios agrotécnicos realizado en el Jardín Botánico IMET-ESSALUD reportan que la propagación vegetativa de *Dracontium loretense* a partir de los cormelos es favorecida por la oscuridad, el calor, la alta humedad; se desarrolla en suelos ligeramente ácidos ricos en materia orgánica y una CIC moderada; tiene como principal causante de enfermedad a la especie *Cercospora bellinkii*. ¹⁰

Habiéndose concluido los estudios preclínicos del *Dracontium lorentense* K. Krause se procedió al estudio clínico de Fase I, con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerancia del extracto en voluntarios sanos, llegándose a comprobar su inocuidad a las dosis administradas vía intramuscular.

MATERIAL Y METODOS

Material Botánico

Se empleó como material botánico el extracto acuoso liofilizado del corno del *Dracontium lorentense* K. Krause.

Voluntarios sanos

Para realizar el estudio fueron seleccionados cincuenta voluntarios sanos de ambos sexos entre 18 - 25 años, de los cuales el 60% fueron del sexo masculino y el 40% del femenino, pertenecientes a la E.T.P. de Iquitos.

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: similar modo de vida, estar aparentemente sanos y no presentar al momento de la selección alguna enfermedad concomitante, edad comprendida entre 18 y 25 años de ambos sexos, dar su consentimiento por escrito para participar en el estudio y estar psicológicamente aptos.

Tipo de ensayo

El estudio fue clínico de Fase I, prospectivo, al azar simple ciego, controlado y unicéntrico.

Diseño experimental

Muestra de estudio:

La muestra representada por 50 voluntarios sanos, tanto masculinos como femeninos fueron distribuidos en 3 grupos:

- a) Grupo I : Constituido por 20 voluntarios (10 masculinos y 10 femeninos) recibieron 03 dosis unitarias de 0,1 ml de solución (0.25 mg/ml del extracto acuoso liofilizado de *Dracontium lorentense*), por vía intramuscular, cada 4 días.
- b) Grupo II: Constituido por 20 voluntarios (10 masculinos y 10 femeninos) recibieron 03 dosis unitarias de 0.1 ml de solución (0.50 mg/ml del extracto liofilizado de *Dracontium lorentense*), por vía intramuscular, cada 4 días.
- c) Grupo control: Constituido por 10 voluntarios masculinos recibieron 03 dosis unitarias de 0.1 ml de agua destilada para inyectables (placebo) por vía intramuscular, cada 04 días.

Factores que se tomaron en cuenta para disminuir sesgos:

- Desconocimiento por parte del voluntario si recibió el extracto o el placebo.
- Formas de presentación y aspecto externo similares tanto del medicamento herbario y el placebo.
- Supervisión del cumplimiento de los tratamientos prescritos, por parte de los profesionales del Instituto de Medicina Tradicional de ESSALUD.

Variables analizadas:

Se realizaron exámenes pre y post-tratamiento del perfil bioquímico (glucosa, colesterol, amilasa, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, triglicéridos, calcio, fósforo, proteínas totales, albúminas y globulina); hemograma (monocitos, eosinófilos,

segmentados, abastoados, linfocitos), hematocrito; electrolitos (sodio, potasio, cloruro), exámenes de heces, orina, hormonas y examen médico completo a cada voluntario sano.

Captación y manejo de información

La información fue obtenida a través de los métodos de observación, análisis clínicos, entrevistas y examen físico, registrándose en las respectivas fichas y luego procesadas para su correspondiente análisis estadístico.

Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis estadístico de los resultados, se aplicó el análisis de varianza de una vía (ANOVA), y se consideró con significancia estadística valores de $p < 0.05$.

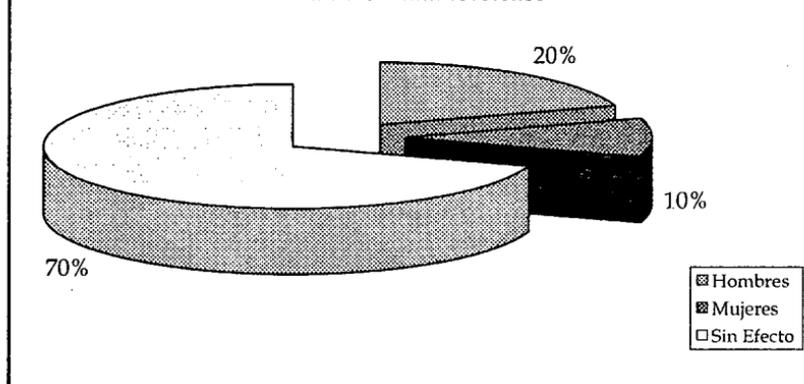
RESULTADOS

De los 50 voluntarios sanos intervinientes en el estudio, 47 participaron hasta el final de la evaluación y 3 abandonaron antes de la segunda administración, por motivos ajenos al estudio.

Efectos adversos y secundarios

El extracto de *Dracontium loretense* K. Krause administrado por vía intramuscular no reportó efectos adversos, pero si algunos efectos secundarios pasajeros en los tres grupos (Grupo I, II y control) como: somnolencia, cefalea, aumento del apetito y además una permanente resistencia al ejercicio físico, estos efectos fueron más notorios en el 20% de los voluntarios hombres y en el 10% de las mujeres del grupo II (Ver Gráfico N° 1).

GRAFICO N 1
Presencia de Efectos secundarios en el
Grupo II después de la Administración
de *Dracontium lorentense*



Signos vitales

Los valores basales, intermedios y finales de presión arterial, pulso temperatura corporal y frecuencia respiratoria, se mantuvieron dentro de los valores establecidos como normales en el 100% de los voluntarios (120 / 80 mm Hg para la presión arterial, 64-80 por minuto para el pulso, 37°C, y 18-20 por minuto para la frecuencia respiratoria)⁶

Tolerancia al Extracto

Los grupos tratados con el extracto de *Dracontium lorentense*, mostraron una buena tolerancia al tratamiento, no produciéndose en ellos manifestaciones tóxicas dependientes de las dosis administradas (0,025 y 0.050 mg.), evidenciado por una baja deserción de voluntarios (6%), la misma que fue motivada por causas ajenas al estudio y por voluntad propia, lo cual está contemplado en los criterios éticos del estudio.^{1,13}

Hemograma

Los valores obtenidos del hemograma antes y después del tratamiento con el extracto de *Dracontium lorentense*, están expresados

en la Tabla N° 1, con su respectiva prueba estadística de Análisis de Varianza de una vía (Test de ANOVA).

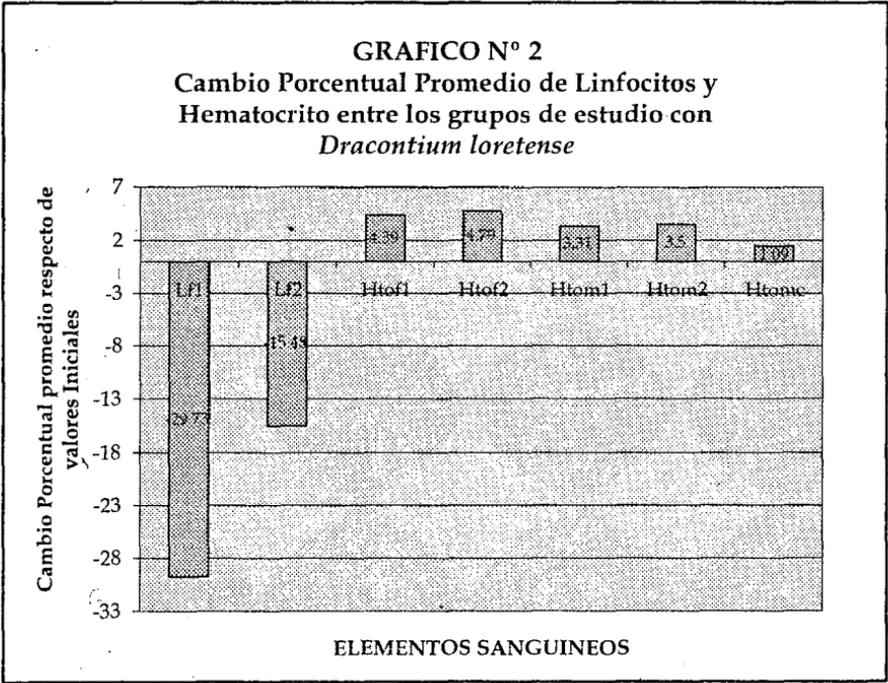
TABLA N° 1
VALORES DEL HEMOGRAMA
Estudio Clínico Fase I de *Dracontium lorentense*
(Test ANOVA)

VARIABLES	Sexo	F Ratio	P	PROMEDIOS						VALORES NORMALES
				BASALES			FINALES			
				GI	GII	Control	GI	GII	Control	
Monocitos	F	1.54	0.2066	2.40	2.00	-	2.20	1.00	-	4 8%
	M	0.78	0.5663	1.20	0.60	1.40	1.90	1.40	1.00	
Eosinófilos	F	4.89	0.3316	5.40	3.20	-	6.40	6.30	-	1 4%
	M	0.89	0.4897	8.40	6.40	9.60	9.90	12.00	12.80	
Segmentados	F	1.83	0.1380	53.80	55.40	-	63.70	58.40	-	50 60%
	M	0.32	0.8968	54.60	54.40	52.00	54.30	52.70	56.50	
Linfocitos	F	4.47	0.0039	38.00	39.40	-	26.70	33.30	-	25 30%
	M	1.37	0.2489	35.80	38.20	36.80	33.40	33.10	28.00	
Hematocrito	F	33.1	7x10 ⁻¹¹	39.20	37.70	-	41.00	39.60	-	37 47%
	M	17.1	4x10 ⁻¹¹	43.70	46.80	45.00	45.20	48.50	45.50	41 51%

En la tabla N° 1, se aprecia que las variaciones encontradas tanto en varones como en mujeres de todos los grupos fueron estadísticamente no significativas para: monocitos, eosinófilos, y segmentados; en el recuento de linfocitos se encontró aumento en los varones, mientras que el valor de los linfocitos en mujeres manifiesta disminución de su valor promedio con respecto al basal, estas cifras son estadísticamente significativas ($p = 0.003$), siendo menor en el grupo II (15.48%) que en las voluntarias del grupo I (29.73%) todas estas variables se mantuvieron dentro de los valores normales (Ver Gráfico N° 2).

En relación al hematocrito se observa que después de la administración de *Dracontium lorentense* los valores promedios se incrementan ($p < 0.0001$) tanto en hombres como en mujeres, en contraste con sus basales, cifras que también se mantuvieron dentro de los valores normales. (Ver Gráfico N° 2).

Desagregando los grupos, en el caso de los hombres el incremento del hematocrito fue mayor en los del grupo II (3.50%), seguido del grupo I (3.31%) y control (1.09%), mientras que en el caso de las mujeres el mayor incremento se ha registrado en las del grupo II (4.79%) seguido del grupo I (4.39%), ambos con respecto a sus basales. (Ver Gráfico N° 2)



Perfil bioquímico

Los valores del perfil bioquímico obtenidos antes y después del tratamiento con *Dracontium lorentense*, están presentados en la Tabla N° 2, con su respectiva prueba estadística de Análisis de Varianza de una vía (Test de ANOVA).

TABLA N°2
VALORES DEL PERFIL BIOQUIMICO
Estudio Clínico Fase I *Dracontium lorentense*.
(Test ANOVA)

VARIABLES	Sexo	F Ratio	P	PROMEDIOS						VALORES NORMALES
				BASALES			FINALES			
				GI	GII	Control	GI	GII	Control	
Glucosa	F	1.793	0.1469	79.4	75.0	---	72.8	71.6	---	60 110 mg/dl
	M	1.191	0.3260	75.6	73.6	75.2	73.6	68.3	72.6	
Colesterol	F	0.892	0.4766	150.1	139.1	---	139.3	136.0	-	< 200 mg /dl
	M	1.412	0.2348	150.1	131.5	141.5	138.8	124.7	132.0	
Amilasa	F	1.468	0.2277	68.9	59.8	---	64.7	55.9	---	28 100 U/L
	M	0.602	0.6986	65.3	59.4	55.7	65.5	58.9	54.6	
TGO	F	0.389	0.7614	28.8	29.2	---	27.10	28.1	---	Hasta 37 U/L
	M	5.575	3.2x10-4	27.5	26.2	26.0	28.2	28.6	24.8	
TGP	F	3.221	0.0339	11.4	11.5	---	13.7	15.0	---	Hasta 40 U/L
	M	2.793	0.0258	10.7	11.6	13.4	11.0	15.7	15.3	
Fosfatasa Alcalina	F	1.074	0.3722	167.5	188.7	---	159.0	182.2	---	45 213 U/L(30°C)
	M	1.079	0.3823	178.3	192.8	176.8	157.0	196.0	177.5	
Triglicéridos	F	2.270	0.0765	75.2	63.6	---	66.6	63.5	---	< 200 mg/dl
	M	1.573	0.1833	81.8	70.8	102.2	81.0	75.3	85.1	
Calcio	F	3.395	0.0165	8.9	9.1	---	8.9	9.2	---	8.410.2 mg/dl
	M	1.180	0.3311	9.7	10.1	9.3	9.3	9.3	9.4	
Fosforo	F	1.803	0.1448	3.5	3.8	---	3.0	3.4	---	2.5 5.6 mg/dl
	M	0.939	0.4636	3.8	3.6	4.1	3.5	3.5	3.6	
Proteínas Totales	F	2.956	0.0298	7.3	7.4	---	7.9	7.5	---	6.1 7.9 g/dl
	M	2.394	0.0493	7.7	7.8	7.9	7.5	7.3	7.3	
Albumina	F	1.898	0.1273	4.2	4.5	---	4.5	4.5	---	3.5 4.8 g/dl
	M	3.527	7.8x10-3	4.6	4.7	4.0	4.5	4.0	4.7	
Globulinas	F	1.056	0.3892	3.0	2.9	---	3.3	3.0	---	2.0 3.5 g/dl
	M	1.305	0.2756	2.9	3.0	3.2	3.0	3.2	3.3	

En la Tabla N° 2, podemos apreciar los cambios del perfil bioquímico cuando se administró el extracto de *Dracontium lorentense*, siendo estadísticamente no significativos para: glucosa, colesterol, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, amilasa, triglicéridos, fósforo, globulinas, calcio y albúminas, los que se mantuvieron dentro de los valores normales (Ver Gráfico N° 3).

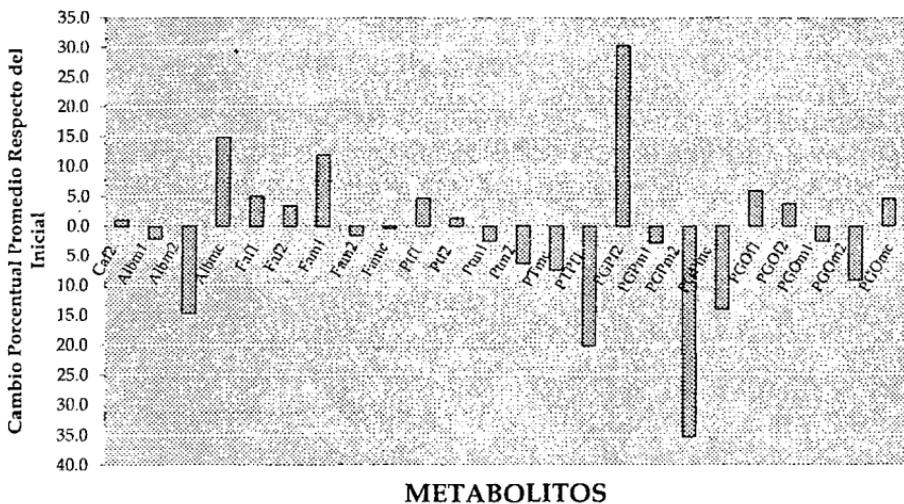
A pesar de que las albúminas se mantuvieron dentro de los valores normales se aprecia una disminución ($p = 0.007$) en los

valores promedios de los varones de dos grupos en contraste con su basal; siendo esta disminución mayor en los del grupo II (14.89%), grupo III (14.89%) y menor en los del grupo I (2.17%) (Ver Gráfico N° 3).

Los valores normales de las albúminas son las dos terceras partes de las proteínas totales, éstas en los varones disminuyeron ($p = 0.04$) del valor promedio basal, siendo más evidente en el grupo control (7.59%), seguido del grupo II (6.41%) y finalmente del grupo I (2.51%) (Ver Gráfico N° 3).

Se aprecia incremento ($p = 0.02$) del valor promedio de proteínas totales en mujeres, en contrastación a su basal, siendo mayor en las del grupo I (4.54%) respecto a las del grupo II (1.33%) (Ver Gráfico N° 4).

GRAFICO N° 3
Cambio Porcentual Promedio de Metabolitos
entre los Grupos de estudio con
Dracontium lorentense



Electrolitos

En la Tabla N° 3, se aprecia que los cambios producidos en los valores de potasio en mujeres, no son estadísticamente significativos, pero en el caso de varones se presentó una disminución del valor promedio ($p < 0.002$) siendo mayor en el grupo control (7.06%), seguido de los grupos I. (7.05%) y II (4.48%) respectivamente (Ver Gráfico N° 4).

TABLA N°3
VALORES DE ELECTROLITOS
Estudio Clínico Fase I *Dracontium lorentense*
(Test ANOVA)

VARIABLES	Sexo	F Ratio	P	PROMEDIOS						VALORES NORMALES
				BASEALES			FINALES			
				GI	GII	Control	GI	GII	Control	
Sodio	F	12.066	9.5x10-7	141.3	138.6	-	141.6	141.1	-	135 145 mmol/L
	M	2.343	0.0536	141.0	139.2	142.3	142.2	142.0	142.8	
Potasio	F	2.353	0.0682	3.970	4.034	-	3.662	3.855	-	3.5 5 m mol/L
	M	5.407	0.0024	4.024	4.151	4.046	3.740	3.965	3.76	
Cloruro	F	17.462	1.0x10-8	110.6	115.8	-	108.6	108.1	-	94 112 mmol/L
	M	17.878	2.0x10-10	111.5	116.3	112.1	107.5	107.4	108.6	

En la Tabla N° 3, se aprecia que los cambios producidos en los valores de potasio en mujeres, no son estadísticamente significativos, pero en el caso de varones se presentó una disminución del valor promedio ($p < 0.002$) siendo mayor en el grupo control (7.06%), seguido de los grupos I (7.05%) y II (4.48%) respectivamente (Ver Gráfico N° 4).

En el caso de los valores finales de cloruros del grupo de mujeres, se observó una reducción del promedio en relación al basal ($p < 0.001$), siendo esta reducción un tanto mayor en mujeres del grupo II (6.64%) en comparación a las del grupo I (1.80%) (Ver Gráfico N° 4).

Se apreció una reducción del valor promedio de cloruros en los varones ($p < 0.001$), encontrándose en mayor porcentaje en

los del grupo II (7.65%) en contraste a los del grupo I (3.58%) y el control (3.12%) respectivamente (Ver Gráfico N° 4).

Los niveles de sodio en mujeres en relación con el valor promedio basal se incrementaron ($p < 0.001$), habiendo sido mayor el incremento en los del grupo II (1.77%) en contraste con las del grupo I (0.21%), a pesar que en este incremento las cifras se encontraron los valores normales (Ver Gráfico N° 4).

De igual manera los niveles promedio de sodio en los varones se incrementaron ($p = 0.05$), siendo mayor en los del grupo II (1.97%), seguido de los del grupo I (0.84%) y grupo control (0.35%) (Ver Gráfico N° 4).

GRAFICO N° 4
Cambio Porcentual Promedio de Electrolitos
entre los Grupos de estudio con
Dracontium lorentense

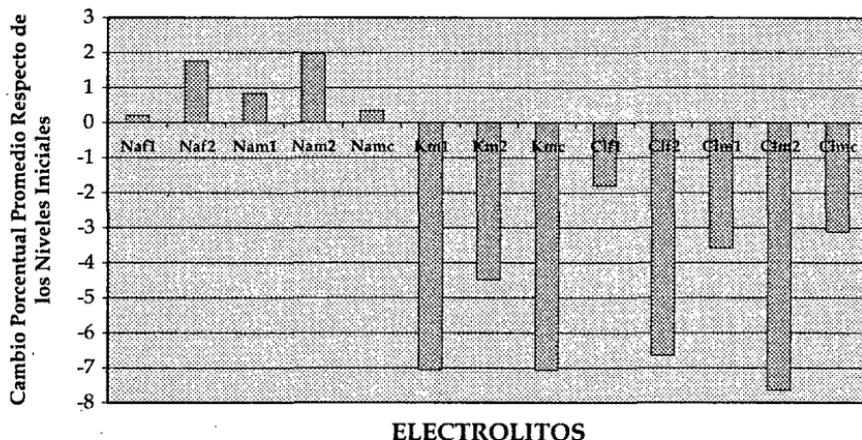


TABLA N°4
VALORES DE HORMONAS T3, T4, TSH Y ESTRADIOL EN
VOLUNTARIOS PRE Y POST-TRATAMIENTO
Estudio Clínico Fase I *Dracontium loretense*

Voluntario		T3		T4		TSH		Estradiol	
Grupo	Sexo	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
I	F	3.80	3.07	24.39	13.82	5.37	1.49	241.0	49.60
I	M	3.16	2.70	24.18	15.54	1.26	1.37	46.21	43.53
II	F	4.07	2.67	24.86	15.89	3.79	0.62	40.61	105.0
II	M	3.09	2.77	24.11	14.71	2.71	2.64	63.71	58.69
III	F	4.41	2.89	24.86	11.10	2.50	1.29	203.6	51.13
III	M	3.78	3.18	24.86	19.40	1.07	2.09	62.80	61.02
Valores Normales		0.84 2.02 ng/mL.		5.13 14.06 ug/dL.		0.27 4.20 mUI/L		20 60 pg/mL	

En la Tabla N° 4, se aprecia los resultados correspondientes al estudio hormonal de los voluntarios elegidos al azar uno por grupo; el estradiol y la hormona TSH no presentan variaciones considerables.

Luego de la administración del extracto liofilizado de *Dracontium loretense* los valores de estradiol tienden a normalizarse y situarse entre los valores normales tanto para las mujeres (20-60 pg/mL) como para los hombres (<50pg/mL). De la misma manera los valores de TSH después del tratamiento en varones se mantienen invariables, mientras que hay una disminución en las mujeres.

Se observa elevación del valor de T4 en los basales, cifras que pueden deberse a un bloqueo fisiológico en la desyionización de T4 para pasar a T3 y que tienden a normalizarse después de la administración del extracto de *Dracontium loretense*; igualmente se encontró elevado consumo de T3 la forma más activa de la hormona tiroidea, y normalización de T4.

DISCUSIÓN

Debemos considerar al presente estudio como una experiencia inédita, en la cual se demuestra que la administración del extracto de *Dracontium lorentense* K. Krause no produce toxicidad en los voluntarios sanos y las dosis aplicadas fueron toleradas con discretos efectos secundarios sobre todo en la dosis más alta como también en los del grupo control, lo que hace deducir un efecto subjetivo.

Se encontró una disminución en la producción de amilasa en los análisis de sangre de los grupos tratados con el extracto, lo que nos indicaría una actividad normal del páncreas y demás glándulas productoras de esta enzima, de igual manera se produjo un efecto hipoglicemiante e hipocolesterolémico.

El promedio de los valores basales de linfocitos se encontraron por encima del valor normal, en varones (26.6%) y en mujeres 20%, al parecer como consecuencia de infecciones virales a repetición, comunes en esta región.

El extracto de *Dracontium lorentense* equilibra la producción de linfocitos restituyendo su función inmunitaria normal, este mismo efecto se observa en el recuento de los segmentados (acción inmunomoduladora) luego de la administración del fitocomplejo, corroborándose los resultados de las pruebas pre-clínicas de inmunoestimulación, donde se demuestra que el sistema inmunológico se activa bloqueando los efectos tóxicos del organismo de la rata modulando su respuesta.

La acción inmunomoduladora del extracto hace que represente una excelente alternativa para contrarrestar el cáncer, clásica enfermedad productora de inmunodepresión, y el SIDA, pues el lugar de acción del fitocomplejo debido a la presencia de los alcaloides se efectúan en la membrana celular, permitiendo la utilización de vías metabólicas energéticas de anabolismo

recuperando la fisiología normal y permitiendo mejorar la asimilación de los nutrientes, lo que implicaría una mejoría del estado general del paciente con el consiguiente bloqueo de las vías nutricionales patológicas, deduciéndose de la observación sobre la mayor resistencia física de los voluntarios a los ejercicios físicos extremos, al aumento de peso y a la mayor energía ganada al final del estudio, como también explicaría el gasto de T_3 , comprensible por la acción de los alcaloides del *Dracontium loretense* presentes en el fitocomplejo utilizando el receptor tirosina quinasa para equilibrar la función tiroidea.

Las alteraciones de las cifras del hemograma como las del perfil bioquímico y la franca recuperación de la función de la glándula tiroidea, nos indicaría una actividad molecular intensificada y "normalizada" por la administración del *Dracontium loretense*, ésta nueva situación fisiológica nos lleva hacia la determinación de una reestructuración de la fisiología celular en sus relaciones endógenas y exógenas, permitiendo al organismo agotado en su lucha contra la enfermedad tomar el control con las nuevas fuerzas que le proporciona las moléculas del fitocomplejo y que la vía de recepción potenciadora de procesos fisiológicos de control-producción y actividad génica, estaría además en el receptor ligado a proteína G que activa la permeabilidad celular a los electrolitos, mejora la función glandular al energizar el contacto del sustrato con las moléculas de activación génica en todos los sistemas, bloqueando receptores de TNF activados y activadores de procesos de catabolismo celular, procesos que inicialmente explicarían los hallazgos encontrados en el perfil bioquímico, hormonal, electrolítico y en el examen clínico.

CONCLUSIONES

El extracto acuoso liofilizado del *Dracontium lorentense* K. Krause administrado por vía intramuscular no reportó efectos adversos, solamente discreta somnolencia y cefalea pasajera, siendo más notorio con la dosis más alta en un bajo porcentaje de voluntarios, así como en el grupo control, deduciéndose un efecto subjetivo.

La administración del extracto no altera la temperatura, frecuencia respiratoria ni los valores hemodinámicos normales (presión arterial y pulso radial), antes, durante y después de la administración.

El extracto presenta mejor tolerancia a la dosis mínima ensayada, no produciéndose en los grupos de estudio manifestaciones tóxicas dependientes de las dosis administradas (0.025 y 0.050 mg), evidenciado por una baja deserción de voluntarios y los beneficios obtenidos en el estado general.

Las variaciones observadas en los valores del perfil bioquímico después de la administración del extracto tanto en varones como en mujeres fueron estadísticamente no significativas para las siguientes variables: monocitos, eosinófilos, segmentados, glucosa, colesterol, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, amilasa, triglicéridos, calcio, globulinas, sodio además de linfocitos, fósforo, cloruro en los hombres y albúminas en mujeres.

La presencia de un elevado consumo de T3 que es la forma más activa de la hormona tiroidea y una normalización de T4, indica recuperación de la función tiroidea con un adecuado aporte para los órganos en los cuales actúa T4. El extracto tiene la capacidad de recuperar al paciente y de reordenar el T3 y T4 en la glándula tiroides, uno de los primeros órganos que claudica al instalarse las diferentes enfermedades en el hombre, hecho que debe tomarse muy en cuenta al plantearse los diferentes esquemas de tratamiento para cualquier enfermedad.

Los valores promedio de las variables estudiadas de los diferentes grupos se encuentran dentro de los parámetros normales, a pesar del cambio porcentual promedio observado respecto a los niveles iniciales, al final del tratamiento.

El efecto clínico más notorio fue el aumento de energía y la resistencia al ejercicio, así como la persistencia de la sensación benéfica del extracto a los tres meses en que se efectuó el control.

Se ha demostrado que el fitocomplejo del *Dracontium loretense* K. Krause administrado en microdosis tiene un buen efecto por vía intramuscular, no es tóxico y que su acción no se limita solo a lo observado por la medicina tradicional sino que también tiene otros efectos terapéuticos, actuando en múltiples sistemas orgánicos, equilibrando sus funciones, modulándolas y reforzándolas, permitiéndolas defenderse en forma más eficaz de los procesos patológicos de origen endo y exocelulares.

RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso del extracto liofilizado de *Dracontium loretense* K. Krause, en microdosis por su alta seguridad, tolerancia, bajo costo y fácil manejo.

Por las observaciones en las variables bioquímicas en el estudio toxicológico, es un medicamento que puede ser utilizado en hipercolesterolemia, hiperglicemia, como modulador celular e inmunológico en enfermedades autoinmunitarias, consuntivas, genéticas, infecciosas tanto agudas como crónicas.

La observación del estado clínico de los voluntarios después del tratamiento nos permite sugerir que el extracto liofilizado de *Dracontium loretense*, sea incorporado como suplemento para mejorar la captación de nutrientes en pacientes caquéxicos.

Se recomiendan realizar estudios clínicos de Fase II, en pacientes con inmunodepresión, con enfermedad autoinmunitaria, en SIDA, cáncer, diabetes, como protector de enfermedades metaxénicas y bloqueador de la diarrea aguda producida por tóxicos bacterianos tipo cólera y botulismo, etc., así como los beneficios que se puedan obtener de su asociación con otros medicamentos por los efectos observados en los reportes del perfil bioquímico, hormonal, electrolítico y en el examen clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonal J, Domínguez A. *Farmacía Hospitalaria*. 2da. Ed. Tomo II. Madrid, España; 1992.
2. Brako L, Zarucchi JL. *Catálogo de las angiospermas y gimnospermas del Perú*. Missouri Botanical Garden. USA; 1993.
3. Craker L; Simón J. *Herbs, Spices and Medicinal Plants: Recent advances in Botany, Horticulture and Pharmacology*. Vol. 1. Board Editors U.S.A.; 1986
4. Dal-Re, R. *Informed consent in clinical research with drugs in Spain: Perspective of Clinical Trials committee members*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 38: 319-324, 1990.
5. Ducke J, Vásquez M. *Amazonian ethnobotanical dictionary*. USA; 1994.
6. Fauci AS, et al. *Harrison - Principios de Medicina Interna Vol II*. 14ava. ed. Madrid, España; 1998.
7. Gentry A. *A Field Guide to the families and genera of woody plants of Northwest South America (Colombia, Ecuador, Perú)*. Washington, DC. USA;1993.

8. <http://www.raintree>
9. <http://www.portalveterinaria.com>
10. Incháustegui G R; Cerrutti S T; Nonato RL; Nina CHE; Mestanza DM; Ríos IF; Villacrés VJ. Estudio Pre-clínico de *Dracontium lorentense* K. Krause (ARACEAE). Instituto de Medicina Tradicional - ESSALUD.- Iquitos, Perú; 2002.
11. Incháustegui GR. Informe de Trabajo en *Dracontium lorentense*. Iquitos, Perú; 1994-1998.
12. Mostacero LJ, Mejia CF. Taxonomía de las fanerógamas peruanas. CONCYTEC. Trujillo, Perú, 1993.
13. OMS. Recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de Investigación Biomédica con sujetos humanos, 18ava. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia y revisada por la 29ava. Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón;1975.
14. Pinedo PM, Rengifo SE, Cerrutti ST. Plantas medicinales de la Amazonia Peruana; estudio de su uso y cultivo. PNUD. FIDA. TCA. IIAP. Iquitos, Perú; 1997.
15. Trease GE, Evans WCH. Farmacognosia. México, D C; 1991.