

NIVEL A

Plantas medicinales con efecto inmunoestimulante

Medicinal plants with immunoestimulant effect

Dr. Hermann Silva¹; Lic. Róger Alvarado; Ings.: Jorge Hidalgo, Teodoro Cerruti, Walter Dávila; Blga. Marina Mestanza; Qs.Fs.: Ernesto Nina, Luis Nonato; Dra. Verónica Egúsqiza

Instituto de Medicina Tradicional - EsSalud, Iquitos

RESUMEN

El presente trabajo de investigación farmacológica en plantas medicinales, fue realizado en el Instituto de Medicina Tradicional de EsSalud, con el objeto de evaluar la actividad inmunoestimulante de tres especies medicinales de la Amazonía Peruana. La medicina popular le atribuye varias propiedades, entre ellas la estimulación de nuestras defensas y la cura de algunos males renuentes al tratamiento con fármacos sintéticos.

Para evaluar esta actividad se utilizó el Método de Biozzi modificado por IMET-EsSalud en ratones albinos *Mus musculus cepa Balb/c*, cuyos resultados se obtienen estableciendo el coeficiente de regresión lineal (K).

El estudio realizado mediante este método, demuestra que tres especies: Huama *Pistia stratiotes* L., Santa maría *Piper peltatum* L. y Uña de gato *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. estimulan el sistema inmunitario.

Palabras clave: PLANTAS MEDICINALES. uso terap
PLANTAS MEDICINALES. inmunol

SUMMARY

The pharmacological survey research of medicinal plants was completed at the EsSalud Traditional Medicine Institute (IMET) to assess the immunoestimulant activity of three medicinal plants species of the peruvian amazon jungle. Folk medicine give these plants some credits such as stimulation of natural immunological defense and healing of some ailments failing treatment with synthetic drugs.

To evaluate these properties the Biozzi Method, modified by IMET, was used on white mice *Mus musculus* strain *Balb/c*, and results were obtained using the linear regression coefficient (K). This study demonstrated that three plant species: Huama *Pistia stratiotes* L., Santa maría *Piper peltatum* L., and Uña de gato *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC do stimulate human immune system.

Key works: PLANTS, MEDICINAL. therap use
PLANTS, MEDICINAL. immunol

Introducción

La Inmunidad, es el conjunto de mecanismos que le permiten a un organismo protegerse de los microorganismos agresores del entorno, de evitar la formación y crecimiento de tumores, y de eliminar aquellas moléculas o iones nocivos, producto del metabolismo de los alimentos, ejercicios, crecimiento, vejez, infecciones, traumatismos y neoplasias.

El sistema inmunitario, constituido por órganos, tejidos, elementos celulares, productos hormonales y una gran variedad de moléculas que interactúan con los diferentes componentes celulares, permiten a los seres vivos preservar su identidad e integridad.

La inmunidad natural es el primer mecanismo de defensa frente a los microorganismos patógenos, conformado por la piel, las células queratinocíticas de la epidermis, productoras de interleuquinas 3, 6 y 8, las mucosas del árbol respiratorio superior, del tracto gastrointestinal, del tracto genitourinario, de las lágrimas, de factores metabólicos hormonales y de la temperatura corporal. Un segundo mecanismo de defensa no específico es la fagocitosis, llevado a cabo por los granulocitos y los monocitos/macrófagos que circulan por los vasos sanguíneos, los cuales franquean hacia diferentes tejidos, cuando son requeridos en respuesta a una serie de moléculas

(1) Director y personal profesional del Instituto de Medicina Tradicional - EsSalud, Iquitos.

como las selectinas o integrinas, los ligandos como los ICAMs y las citoquinas y quimoquinas.

Existen otros mecanismos inespecíficos de inmunidad, como la inflamación, en la que intervienen diferentes elementos celulares y mediadores químicos. También se describen mecanismos específicos, controlados por varias estirpes de linfocitos y sus productos metabólicos y mecanismos que amplifican la respuesta inmune como el sistema de complemento, de la coagulación, las citoquinas, entre otros.

Sin embargo, el sistema inmunitario en ciertas condiciones puede alterar sus funciones y presentar estados de inmunodepresión.

Por otro lado en el tratamiento médico de tumores y en los trasplantes de órganos, se utilizan medicamentos citotóxicos y radioterapia, que inducen inmunodepresión.

Los estados de inmunodeficiencia, exigen la investigación y el estudio de mecanismos o productos terapéuticos, que mejoren o incrementen la respuesta inmune. Dentro de esta gama de productos, se encuentran las plantas medicinales, utilizadas etnobotánicamente por nuestras poblaciones aborígenes desde hace centurias.

En una encuesta efectuada en 1996, a nivel del departamento de Loreto, se pudo precisar más de 50 especies utilizadas por curanderos, chamanes y herbolarios en el "tratamiento del cáncer"⁸.

Dentro de estas especies, se ha considerado tres especies amazónicas la *Huama Pistia stratiotes* L., *Santa maría Piper peltatum* L. y *Uña de gato Uncaria tomentosa* (Willd) DC., cuyos extractos liofilizados fueron evaluados mediante la Prueba de Biozzi-modificada por nuestro instituto, determinando incremento de la respuesta fagocitaria.

Estos resultados abren una puerta en el futuro de la industria farmacéutica nacional, mereciendo mejor observación de los productos vege-

tales, mayores estudios de tipo inmunológico para evaluar su utilidad terapéutica y precisando que metabolitos secundarios de las especies vegetales son responsables de tales actividades biológicas, procurando determinar su fitocomposición.

Material y Métodos

El presente estudio se realizó en el Laboratorio de Farmacología del Instituto de Medicina Tradicional-EsSalud, en la ciudad de Iquitos, entre los meses de enero y mayo de 1998.

Se utilizaron ratones albinos *Mus musculus* cepa Balb/c, procedentes del Instituto Nacional de Salud, con certificación de ausencia de enfermedades infecciosas, con un peso promedio de $22,45 \pm 1,99$ g, distribuidos en un grupo control y un grupo experimental y cuyas edades fluctuaban entre 80 y 90 días.

Previa adaptación de los animales, se implementó el montaje del Método de Biozzi modificado por IMET-EsSalud.

Veinticuatro horas antes de la prueba, se administró las muestras de ensayo al grupo experimental, constituida por extractos liofilizados de planta entera de *Huama Pistia stratiotes* L., de hojas frescas de *Santa maría Piper peltatum* L. y corteza seca de *Uña de gato Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. y el grupo control recibió Metisoprinol (complejo de inosina-alquilo amino alcohol),

este producto sintético presenta doble mecanismo de acción, pronta respuesta del sistema inmune e impide la replicación viral (ver Tabla N° 1).

El Metisoprinol de 500 mg fue preparado al 2,5%, suspendido en Carboxi Metil Celulosa (CMC) al 0,5% a una dosis de 250 mg/kg con un factor de volumen/peso de 0,01 ml/g.

Luego de la administración de las muestras a ensayar, se tomó 10 ul de sangre del plexo venoso retroorbital de cada uno de los animales en estudio, y se hemolizó en 1 ml de agua destilada.

Posteriormente se administró tinta china al 10%, a una dosis de 0.01 ml/g de peso corporal, a través de la vena caudal de cada ratón.

Después de la aplicación de la tinta, se tomó muestras de sangre del plexo venoso retroorbital (10 ul) a los 5, 10, 15 y 20 min, y se hemolizaron las muestras en 1 ml de agua destilada.

Las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro Spectronic 21D, a una longitud de onda de 650 nm.

La eliminación del carbón sigue un curso exponencial con pendiente negativa, y se calcula el coeficiente de regresión K, que matemáticamente se determina mediante la relación log. Transmitancia vs. tiempo.

Para establecer la actividad estimulante o depresora de los extractos sobre el sistema retículo endotelial (RES), se establece la relación:

$$R = \frac{K_{\text{muestra}}}{K_{\text{control}}} = \text{Actividad fagocitaria}^{10}$$

Sí, $R \leq 1$: no presenta efecto fagocitario.

$R < 1.5$: presenta efecto fagocitario.

$R > 1.5$: presenta buen efecto fagocitario.

Resultados

De acuerdo a los valores de transmitancia, se obtuvo que la eliminación de partículas de carbón, siguió un curso exponencial log Transmitancia vs Tiempo. Para cada curva de los extractos liofilizados, se deter-

minó su coeficiente de regresión, lo mismo se hizo con la curva seguida por el control (Metisoprinol).

Así, cada coeficiente de regresión de los extractos, fue comparado con el control, relación que indicó su actividad inmunoestimulante, cuando $K_{extracto}/K_{control} > 1$, como se muestra en la Tabla N° 2 y gráficos.

Discusión

Es muy alentador observar la presencia de actividad inmunoestimulante en las plantas estudiadas como se muestra en la Tabla N° 2 y gráficos (Anexos), confirmando los usos atribuidos por los pobladores de la región.

Cabe indicar que de las tres especies con actividad inmunoestimulante, el extracto liofilizado de la corteza desecada de **Uncaria tomentosa** (Willd.) DC muestra una actividad por debajo de lo esperado, debido probablemente a que el extracto liofilizado bruto, contiene escasa cantidad de alcaloides totales.

No se conocen trabajos farmacológicos respecto a la actividad inmunoestimulante de **Pistia stratiotes** L. y **Piper peltatum** L., por lo que el presente estudio, deberá ser complementado con otras pruebas farmacológicas, que evalúan la actividad inmunoestimulante o de incremento de la respuesta inmune, como la Prueba granulocítica de Brandt y la de quimioluminiscencia¹.

Por otro lado será importante precisar que metabolitos secundarios son responsables de la inmunoestimulación. Keplinger en 1989, determinó mediante pruebas de validación farmacológica (Biozzi, Brand, quimioluminiscencia) que los alcaloides del oxindol, mitrafilina, isomitrafilina, rincofilina, isorincofilina, alopteropodina y alo-isopteropodina, eran responsables del efecto estimulante de la fagocitosis de la corteza de la *Uña de gato* **Uncaria tomentosa** (Willd.) DC¹.

TABLA 1
DOSIFICACIÓN DE LOS EXTRACTOS ADMINISTRADOS

Muestra	Parte usada	Presentación	Concentración (g/%)	Dosis mg/kg	Factor x 10 ⁻² ml/g
Huama Pistia stratiotes L.	Planta entera	Liofilizado	4,0	400	1,0
Santa maría Piper pelatum L.	Hojas frescas	Liofilizado	4,0	400	1,0
Uña de gato Uncaria tormentosa (Willd.) DC	Corteza seca	Liofilizado	2,5	400	1,6
Metisoprinol (Control)	—	Tabletas	2,5	250	1,0

TABLA 2
RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD FAGOCITARIA

Muestra	Dosis (mg/kg)	Regresión coeficiente K	$R = \frac{K_{extracto}}{K_{control}}$	Actividad
Huama Pistia stratiotes L.	400	-0,0027	3.38	Estimulante
Santa maría Piper pelatum L.	400	-0,0012	1.5	Estimulante
Uña de gato Uncaria tormentosa (Willd.) DC	400	-0,0011	1.4	Estimulante
Metisoprinol (Control)	250	-0,0008	1	Estimulante

GRÁFICO 1
Comportamiento inmunoestimulante de Pistia stratiotes L. Huama

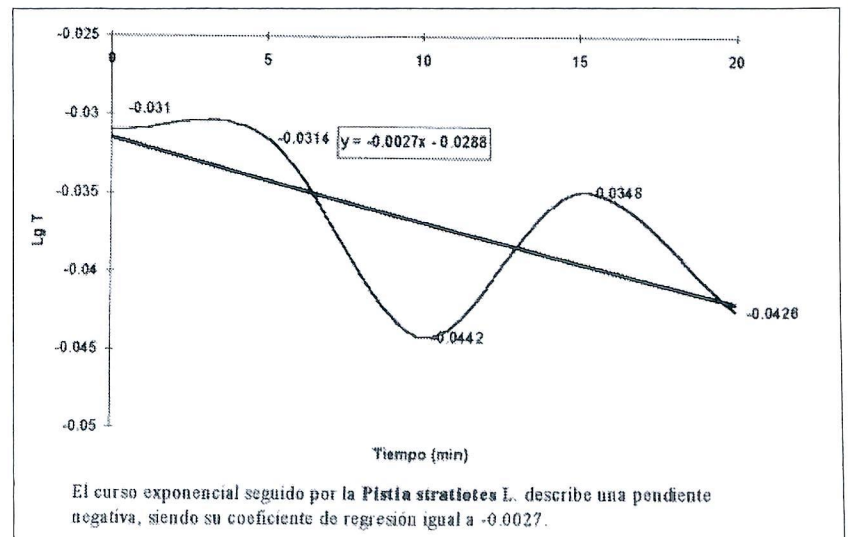
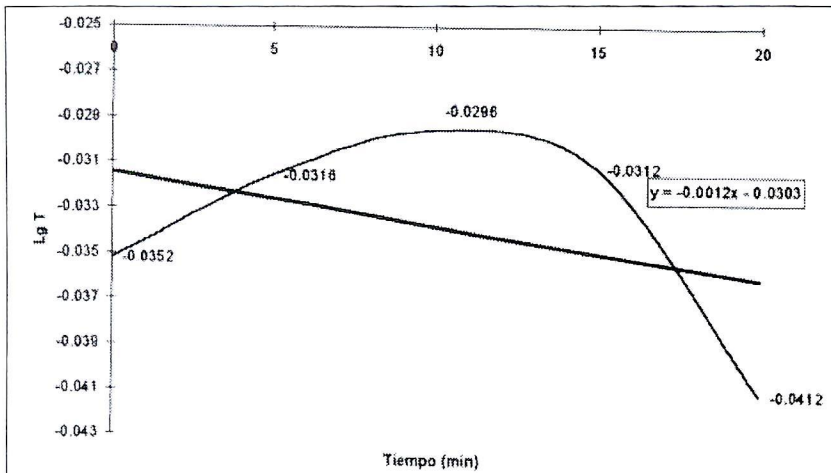


GRÁFICO 2

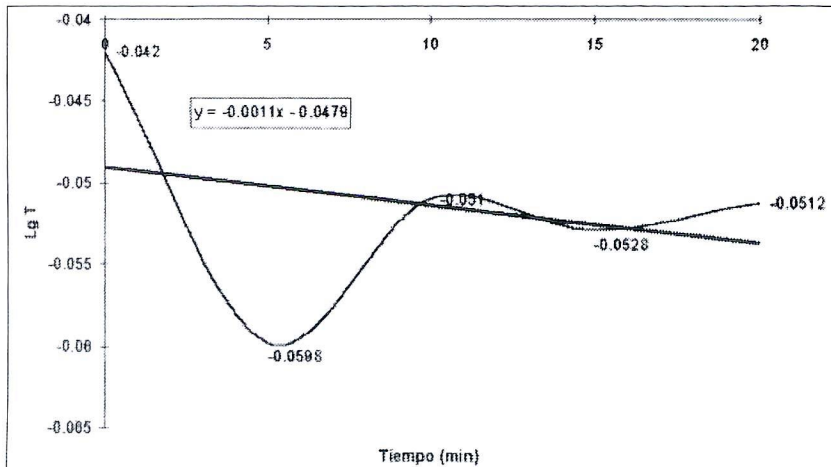
Comportamiento inmunoestimulante de *Piper peltatum* L. Santa María



El curso exponencial seguido por *Piper peltatum* L. describe una pendiente negativa, siendo su coeficiente de regresión igual a -0.0012

GRÁFICO 3

Comportamiento inmunoestimulante de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Uña de gato



El curso exponencial seguido por la *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC describe una pendiente negativa, siendo su coeficiente de regresión igual a -0.0011

No existen estudios farmacológicos, que validen las propiedades inmunoestimulantes de la Huama *Pistia stratiotes* L. y Santa María *Piper peltatum* L., siendo éstos los primeros estudios que validan el incremento de la fagocitosis, por acción de dichas especies.

Es importante señalar que la Huama *Pistia stratiotes* L. dió resultados sorprendentes con valores mayores a los extractos liofilizados de Santa María *Piper peltatum* L. y Uña de gato *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., lo que la convierte en una especie de interés científico en este

campo de la inmunoterapia. Por otro lado será importante efectuar estudios farmacológicos con sus metabolitos secundarios, e iniciar estudios espectrométricos, para precisar su composición química.

— ANEXO N° 1 —

La Huama *Pistia stratiotes* L., de la familia ARACEAE (N° de Herbario ARA 0026)

Conocida también como: *Lechuga de agua*, *Repollo de agua*, *Lechuga cimarrona*. La *Pistia crispata* Blume y la *Pistia minor* Blume son sinónimos de esta especie.

Es una planta herbácea flotadora, acaulescente. Hojas dispuestas en roseta, suculentas, esponjosas, de color verde-grisáceo, de 15 cm de largo x 10-12 cm en la parte más ancha, bordes enteros, ápice redondeado o ligeramente mucronado, con nervios bien definidos dispuestos paralelamente desde la base hasta el ápice. Inflorescencia en espádice erecta o diseminada. Flores pequeñas, rodeadas por una espata blanca cubierta por numerosos pelos setosos; las femeninas en la base del espádice y las masculinas en el ápice. Raíces numerosas no ramificadas, cubiertas por pelos absorbentes.

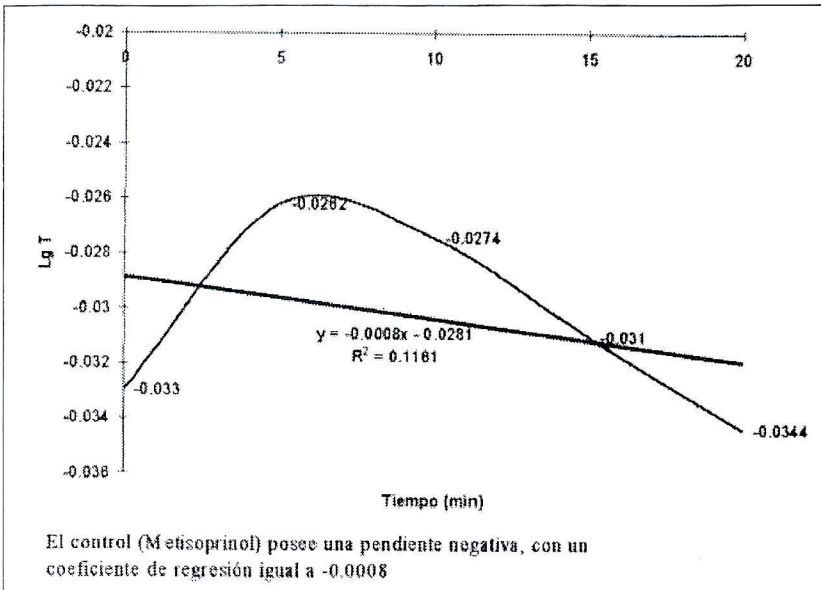
El grupo étnico Ticuna, utilizan las hojas trituradas y mezcladas con sal como queratolítico.

La planta en infusión aplicada externamente, tiene actividad antimicótica. También es usada como vulneraria, antihemorroidal, contra la hematuria y hemoptisis.

Muchos miembros de la familia ARACEAE son cianogénéticos. Aunque en pocos géneros se han citado alcaloides de los tipos piridina o indol, otros componentes son saponinas, taninos, ácidos fenólicos, aminas y terpenoides⁵.

GRÁFICO 4

Comportamiento inmunoestimulante de Metisoprinol (Control)



— ANEXO N° 2 —

La *Santa maría* **Piper peltatum** L., perteneciente a la familia **PIPERACEAE** (N° Herbario PIP 0007).

Goza de las siguientes sinonimias: **Heckeria peltata** (L.) Kunth., **Pothomorphe iquitosensis** Trelease, **Pothomorphe peltata** (L.) Miquel.

Es una planta arbustiva erecta, semi-leñosa, de hasta 2 m de altura. Hojas cordadas-redondeadas, peltadas, de hasta ± 25 cm de diámetro; peciolo de hasta 20 cm de largo, alado desde la mitad. Inflorescencia en espigas blancas, arregladas umbeladamente de 4 mm de grosor y 5-10 cm de largo.

El grupo étnico Andoque, usa las hojas en infusión en forma de baños como antipirético. Los Créoles usan las hojas como antineurálgico y sudorífico.

La raíz en cocimiento se toma como diurética y antiemética. Las hojas se aplican en emplasto como antiinflamatorio local y antireumático. Las hojas calentadas se aplican

en forma de cataplasma sobre la frente contra las cefaleas. El cocimiento de las hojas se usan como antipirético, diurético y emético. (Gráfico 2).

Las **PIPERACEAS** contienen ésteres, éteres fenólicos; alcaloides piperidínicos, esencias y lignanos⁹.

En los Laboratorios de Fitoquímica del IMET-IPSS se realizó el tamizaje fitoquímico preliminar de las hojas de esta especie, detectándose la presencia de: esteroides, cumarinas, azúcares reductores, aminoácidos y aminas⁹.

— ANEXO N° 3 —

La *Uña de gato* **Uncaria tomentosa** (Willd.) DC. de la familia **RUBIACEAE** (N° Herbario RUB 0008).

Se le conoce también como: *Garabato casha*; *Garabato colorado*, *Bejuco de agua*; son sinónimos de esta especie: **Nauclea aculeata** HBK, **Nauclea tomentosa** Willd. ex R. & S., **Ouroupa-**

ria tomentosa (Willd. ex R. & S.) Schum.

Es un arbusto trepador. Hoja simple, oblonga aovada, opuestas y dísticas, ápice agudo, base obtusa, borde entero, de 17 cm de largo por 10 cm de ancho, haz glabro de color verde claro, envés de color verde opaco con presencia de tomentos, textura membranácea, peciolo corto de 1,5 cm de largo por 2 mm de ancho, nerviación pinnatinervia curva, presencia de estípulas interpeciolares y espinas decusadas macizas leñosas, levemente curvadas de 2,5 cm de largo por 6 mm de ancho proximal, ubicadas en las axilas de las hojas. Tallo; liana de hasta 20 m de longitud con ramas jóvenes cuadrangulares, leñosa, con escasas estrías longitudinales; presenta exudado acuoso al corte de sabor levemente astringente. Corteza externa fisurada no excesivamente, con presencia de ritidomas y líquenes, color grisáceo a blanquecino.

Corteza interna de textura fibrosa-laminar, color jaspeado de marrón y crema. Inflorescencia en racimos de hasta cinco cabezuelas, siendo axilares y/o terminales de 9 cm de longitud; pedúnculos de 1-3,5 cm de largo por 0,8-3 mm de diámetro; cabezuelas de 1,5-2 cm de diámetro. Flor hermafrodita y actinomorfa, sésil; cáliz gamopétalo, fusiforme, con cinco lóbulos; corola amarillenta, gamopétala, infundibuliforme de 7-13 mm de longitud por 3 mm de diámetro, con cinco lóbulos reflexos; estambres sésiles, con anteras oblongas de 1,1-1,5 mm de largo; ovario ínfero, bilocular, estilo lineal de 4,5-6 mm de longitud. Fruto cápsula septicida bivalva, angostamente oblonga aovada, de 12 mm de longitud; carpelos con pilosidad blanca. Semilla dicotiledónea, fusiforme, longitudinal, de hasta 4 mm de largo, alado, membranoso, biaristado, de 2,5-3,5 mm de largo por 0,5-0,8 mm de ancho. Raíz típica, cilíndrica, con segmentos paperosos.

El grupo étnico Bora usa la corteza en el tratamiento de la gonorrea. Algunos grupos étnicos toman la savia de la liana contra el cansancio y el hambre. Los Ashaninkas toman la infusión de las hojas como antialérgico⁸.

La corteza de la liana es usada como antiinflamatoria, diurética, anti-

cancerígena, antivenea, antidiabética, antitumoral, antiasmática, en gastritis y úlcera gástrica⁹. (Gráf. 3).

Dentro de los componentes químicos de esta especie tenemos: Alcaloides: Rincofilina, Isorincofilina, Mitrafilina, Isomitrafilina, Pteropodina, Isopteropodina, Uncarina F, Especiofilina, Hirsuteína, Hirsutina, Di-

hidrocorinanteína, N-Oxido isomitrafilina, N-Oxido dihidrocorinanteína, N-Oxido irsuteína, 5a-carboxiestricosidina.

Además, numerosos compuestos esteroideos, tritespenos, ácidos (ursólico, quinovico, quinovo, etc.), que caracterizan a la *Uncaria tomentosa*, con excelentes propiedades terapéuticas. ■

Correspondencia:

Dr. Hermann F. Silva Delgado
Instituto de Medicina Tradicional -
EsSalud
IQUITOS - PERÚ

Referencias

1. KEPLINGER; et al. 1989. United States Patent. Number Patent 4,844,901.
2. LEMAIRE, IRMA; ASSINEWE, VALERIE. 1998. Stimulation of interleukin-1 and 6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* Uña de gato. *Journal of Ethnopharmacology*.
3. RAMZI S., COTRAN; VINAY, KUMAR; STANLEY, L.; ROBBINS. 1997. *Patología Estructural y Funcional*. 5ta edición. McGRAW-HILL. Interamericana de España S.A. 1533 p.
4. MERCK y Co., Inc. 1994. *Manual Merck*. 9na edición.
5. TREASE E., G. 1986. *Tratado de Farmacognosia*. 12ª edición. Emalsa S.A. Madrid-España. 846 p.
6. HAMBY R., R. et al. 1991. Parwin's abominable mystery revisited: Ribosomal RNA insights into flowering plant evolution.
7. SILVA D., H. et al. 1995. *Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana*. Instituto de Medicina Tradicional-Instituto Peruano de Seguridad Social. 255 p.
8. SILVA D., H.; GARCIA R., J. 1997. *La Medicina Tradicional en Loreto*. Instituto de Medicina Tradicional-Instituto Peruano de Seguridad Social. 108 p.
9. SILVA D., H. et al. 1998. *Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana utilizadas por los curanderos, chamanes y herbolarios con fines antiinflamatorios*. Instituto de Medicina Tradicional-Instituto Peruano de Seguridad Social 140 p.
10. H., WAGNER, B., KREUTZKAMP. 1985. Die Alkaloide von *Uncaria tomentosa* und ihre Phagozytose-steigernde Wirkung. *Planta Médica*. 419-423 p.