

Estudios sobre la «uña de gato» (*Uncaria tomentosa*)

Lida Esther Obregón (Médico)*

BOTANICAL, CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES ON UNCARIA TOMENTOSA (WILLD.) D.C., OR CAT'S CLAW. OBREGON LE.

Keywords: *Uncaria tomentosa*, Pharmacology, Phytochemistry, Chinovic acid, Alkaloidal content.

English Abstract: *Uncaria* derives from uncus (nail, or claw), due to the spiny thorns of this plant. From the family of Rubiaceae, Cat's claw is an enormous vine of more than 19 meters long, that grows in Perú and other pantropical zones of America. There were found 3 species. *Uncaria tomentosa* contains an alkaloidal fraction with rynchophyllin, Isorinchophyllin, Hirsutein, Mitraphyllin, among others. Contains also chinovic acid glucosides, polyoxygenated triterpenes and a steroidal fraction. There were interesting studies about the virucidal, antimutagenic and antiinflammatory effects of cat's claw preparations in several diseases, like gastric ulcer

En la medicina tradicional del Perú se utiliza una planta de espinas ganchedas a las que debe su nombre: la *Uncaria tomentosa* (del latín *uncus*: uña) (1), y a la cual se atribuyen propiedades antiinflamatorias, antivirales, antitumorales y antiulcerosas.

Los habitantes de los valles del Perené, Paucartambo, de las regiones del Cerro de la Sal y el Gran Panojal, utilizan la corteza de la raíz de *Uncaria* en su medicina tradicional (Marco Costa F, tesis UPCH 1989). Algunos autores afirman que la variedad usada medicinalmente por los indígenas peruanos es la que presenta al corte una coloración rosada (SENATORE A et al, Universidad de Nápoles, 1989).

A concentraciones elevadas se le asigna un efecto anticonceptivo, y a concentraciones menores se considera que ejerce una acción antiinflamatoria y cancerostática (6, 10, 12, 13, 45, 52, 58)

Clasificación taxonómica

Reino: Vegetal
División: Antófitos
Subdivisión: Angiospermas
Clase: Dicotiledóneas
Subclase: Simpétalas
Orden: Rubiales
Familia: Rubiaceae
Género: *Uncaria*
Especie: *tomentosa*

Descripción

La *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C., denominada en la medicina tradicional peruana como «uña de gato» o «garabato amarillo», es una gigantesca liana que

llega a medir hasta 19 metros de altura; crece principalmente en la zona central del Perú, y también en Colombia y en Bolivia; de preferencia en los bosques altos con abundante luz solar, a una altura de entre 400 y 800 metros (5, 6, 7, 8).

Los tallos primarios están provistos de espinas recurvadas en forma de finos ganchos; las hojas son opuestas y provistas de una discreta pelusilla, a la cual obedece la denominación tomentosa (se llama tomento a la capa de pelillos cortos que dan aspecto de terciopelo). El fruto es bilocular y las semillas tienen una testa prolongada en ambas extremidades. Esta planta fue estudiada por primera vez en el Perú por Brel, en 1950 (8, 9, 10, 11).

Según Keplinger existen tres variedades de *Uncaria tomentosa*, que en el aspecto exterior no presentan diferencias; éstas se notan al observar el color de la corteza recién cortada y el color de la raíz; ahí se distinguen tres tipos según el color del líber (fibra leñosa) fresco: plantas cuya coloración del líber es blanca, marrón dorada y rojo oscura (10, 12, 31, 32, 33).

Las 60 especies del género *Uncaria* son pantropicales (2). Según algunos autores, alrededor de 39 especies de este género se hallan difundidas principalmente por Asia y Africa (3). En Sudamérica se ha informado de dos especies: la *Uncaria guianensis* (denominada así por haber sido descrita por primera vez en las Guayanas), y la *Uncaria tomentosa*, que algunos consideran originaria de Colombia y el Perú, y que fue descrita por primera vez en 1830 (3, 4).

Preparados y usos

1) Cocimiento

Preparación: Usualmente se utilizan unos 20 gramos de la corteza seca cortada en pequeños trocitos, que se hierven en 1 litro de agua durante 20 minutos a fuego lento. Este líquido se filtra y se enfría a temperatura ambiente. En algunas zonas se prefiere la maceración previa de la corteza antes de proceder a la decocción.

Dosificación: El líquido obtenido se ingiere en tres dosis durante el día, alejadas de las comidas y cada ocho horas aproximadamente.

2) Tintura

Se prepara en alcohol de 70° al 10%.

3) Vinos medicinales (enolados)

Se preparan por maceración en vino de los trozos de la corteza en una proporción del 7,5%.

ESTUDIOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

De todas las especies de *Uncaria* identificadas, se han aislado varios alcaloides. Se trata de alcaloides de tipo yohimbina y roxburghina, bases oxindol, catequina y taninos de la catequina, habiéndose estudiado sus efectos sobre la presión sanguínea (14).

También se han aislado flavonoides en la *Uncaria gambir* (15), rutina en la *Uncaria elliptica* (16) y ácidos urseno-carboxílicos en la *Uncaria twaitsii* (17).

Según he observado en toda la bibliografía consultada, los estudios sobre la

Uncaria tomentosa se han realizado principalmente en Alemania (Múnich), Austria (Graz, Innsbruck) e Italia (Nápoles, Salerno). La mayor parte de los trabajos publicados provienen de Italia.

Alcaloides y componentes polifenólicos de *Uncaria tomentosa*

Los alcaloides son metabolitos secundarios extraídos de plantas, muchas de ellas medicinales. Son sustancias orgánicas nitrogenadas de las que no existe una definición exacta. Contienen uno a más átomos de nitrógeno conformando un sistema cíclico. El nitrógeno puede formar parte de una amina primaria, secundaria o terciaria; en muy pocas ocasiones se hallan formando parte de una amina cuaternaria.

En su gran mayoría los alcaloides se encuentran en forma de sales de ácidos orgánicos; también puede haber asociado un ácido especial. Pueden encontrarse en forma de glucósidos de ácidos orgánicos o de ésteres, y aunque se consideran poco solubles en agua, al reaccionar con los ácidos forman sales que suelen ser muy hidrosolubles.

Los alcaloides se producen principalmente en las raíces, cortezas, hojas y semillas de las plantas. Juegan un papel importante en la acción fitoterapéutica reconocida en muchas plantas medicinales.

Es muy importante conocer la clasificación taxonómica de la planta a estudiar, porque teniendo los datos de la familia y el género de la planta investigada, se simplifica la labor de identificación de alcaloides para el investigador, pues ello permite clasificar una determinada especie como miembro de un determinado grupo característico. Después de contrastar las reacciones químicas específicas de coloración con las respectivas pruebas de cromatografía en capa fina, es posible ubicar el alcaloide previamente estudiado. Para el estudio estereoquímico se utilizan los registros ultravioleta e infrarrojo, así como medidas de dispersión rotatoria óptica, rotación específica y de dicroísmo circular para fines de complementación y/o de comprobación.

La cifra total de alcaloides identificados hasta el presente varía de unos autores a otros; según algunos existen hasta 5.500 alcaloides identificados, de los cuales alrededor de 150 proceden de la familia *Rubiaceae*, a la cual pertenece nuestra planta nativa *Uncaria tomentosa*.

En 1974 y 1975, Phillipson y colaboradores (18) examinaron las muestras de



hojas y brotes tanto de *Uncaria tomentosa* como de *Uncaria guianensis* dentro de un plan de despistaje en cromatografía de capa fina, observándose que ambas *Uncaria* presentaban un perfil alcaloide similar.

Mediante cromatografía de comparación los principales alcaloides oxindólicos identificados fueron: rynchofilina e isorynchofilina, junto con sus N-óxidos, tipificados como alcaloides secundarios: mitrafilina (un alcaloide propio de la familia de las *Rubiaceae*), hirsuteína, hirsutina, dihidrocorianteína e isomitrafilina (este último únicamente identificado en *Uncaria tomentosa*) (19, 20). Estos alcaloides pertenecen a los grupos oxindol tetracíclico y pentacíclico.

A este respecto hay que decir que en

1952, Raymond-Hamet estableció por primera vez la presencia de rynchofilina al estudiar las hojas de *Uncaria guianensis* (21, 22, 23): éste estudio fue presentado en la Academia de Ciencias de París.

En 1975, Montenegro de Matta y colaboradores, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la Universidad Católica de Roma respectivamente realizan el estudio *Alcaloides y procianidinas de una especie de Uncaria sp. del Perú* (24), en el que utilizaron las cortezas de la raíz obtenidas de un recolector del área de Chanchamayo; debido a que no recibieron las hojas y las flores, no pudieron precisar completamente la identificación botánica; sin embargo de acuerdo a las características químicas y

morfológicas que observaron, la planta fue catalogada como perteneciente al género *Uncaria*, familia *Rubiaceae*.

Estos autores obtuvieron alcaloides crudos por extracción metanólica de la corteza de la raíz convertida en polvo y sin residuos de grasas, de acuerdo a un procedimiento estandarizado. Detectaron un alcaloide principal y cuatro alcaloides menores los cuales se identificaron como pteropodina, speciofilina, isopteropodina, uncarina F e isomitrafilina. Para separar los 5 alcaloides se disolvió la mezcla en benceno y se extrajo con metanol al 0,2 % molar hasta que la fase orgánica contuviera únicamente el alcaloide principal, en tanto que la fase ácido-acuosa contenía la mezcla original. Se utilizaron técnicas de espectrometría y se observaron los espectros de masa, ultravioleta e infrarrojo.

Los ensayos farmacológicos se realizaron con el extracto etanólico crudo, observándose que la pteropodina no mostraba ninguna acción inhibitoria específica sobre las células tumorales ni *in vitro* ni *in vivo*. A dosis de 6,8, 3,4 y 1,7 mg/kg, dichos alcaloides producían ptosis palpebral, ataxia y alteración del reflejo muscular liso. Asimismo tenían un efecto antipirético significativo, no se comportaban como antagonistas en las convulsiones inducidas por el cardiazol, y tampoco elevaban el nivel de sueño inducido por los barbitúricos.

Respecto a la composición de alcaloides de la muestra utilizada por Montenegro y cols, esta difería de la de Phillipson en que la primera consistía en estereoisómeros de la serie oxindol pentacíclica, lo que según los autores podía deberse a que ellos sólo examinaron las cortezas de la raíz, o en su defecto a la composición en las diferentes partes de la planta.

Asimismo refieren que si bien la planta de *Uncaria sp.* era indeterminada, la misma se hallaba confirmada sobre los aspectos químicos y taxonómicos ya que los alcaloides mencionados sólo se hallan en dos géneros de la familia *Rubiaceae*: *Uncaria* y *Mitragina*.

Hasta ese momento los autores no disponían de datos en la literatura que explicasen la variación en la presencia de alcaloides en las diversas partes de la planta; por ello no esbozaron conclusiones acerca de este aspecto.

Por otro lado se examinaron también los constituyentes polifenólicos de la *Uncaria sp.* para evaluar el efecto antitumoral referido en la medicina tradicional. La existencia de polifenoles en el género *Uncaria* es bastante conocida

(25); por ejemplo un gran número de polifenoles flavónicos han sido hallados en las hojas de la *Uncaria gambir* asiática, la cual es utilizada como tinte (26). En este estudio de Montenegro y cols. se obtuvieron epicatequina y cuatro procianidinas diméricas (B1, B2, B4 y A1) que fueron identificadas en las distintas fracciones comparándolas con especímenes auténticos. Los autores concluyeron que la presencia de la epicatequina y de las procianidinas diméricas de la muestra de corteza de la raíz de dicha especie, podía justificar en parte la acción antitumoral referida por el grupo étnico Campa (Medicina tradicional peruana). Los estudios de Olivera y cols., así como el de Caldas Cony y Dickman, han demostrado la actividad antitumoral *in vitro* de varios de estos compuestos (26, 27, 28). Por todo ello los autores asumieron que la utilización en la Medicina tradicional peruana de esta especie se hallaba parcialmente justificada considerando las propiedades farmacológicas de la planta.

En 1978, Phillipson y cols. publican en la revista *Lloydia* sus avances acerca de los alcaloides de la *Uncaria* (29), estudios que prosigue Phillipson en 1982 y que publica en la revista *Journal of Chromatography* (30). Ese mismo año, Hirsch-Kaufmann y Schweiger realizan un trabajo sobre *Daños selectivos en células transformadas por extractos de Uncaria*, en el Instituto de Biología de la Universidad de Innsbruck, Austria (31).

Kreutzkamp encontró componentes de bajo peso molecular con efectos inmunoestimulantes en la *Uncaria tomentosa* (31). Durante todo el año 1985 se desarrollaron interesantes investigaciones en Austria y Alemania acerca de sus características químicas y farmacológicas. Así, Huber observó la influencia de los extractos de *Uncaria* en algunas funciones linfocíticas, en la fagocitosis de los granulocitos, así como su acción sobre el crecimiento *in vitro* de tumores (33).

También en Múnich, Heplingery cols. estudiaron su actividad inmunoestimulante, y el efecto biológico de esta planta sobre los eritrocitos y en diferentes cepas bacterianas. Estos autores consideraron que el principio activo de mayor interés eran los alcaloides oxindólicos, que demostraron un efecto antiinflamatorio (34, 35, 36, 37).

El Dr. Wagner presenta dos estudios importantes. El primero, *Die Alkaloide von Uncaria tomentosa und ihre Phagozyte - Steigernde Wirkung* (Los alcaloides de la *Uncaria tomentosa* y su

efecto estimulante sobre la fagocitosis). El segundo artículo era «*Oxindol alkaloides con características inmunoestimulantes, y preparados con su composición*» (39, 40, 41). En el primer estudio, Wagnery cols. identificaban la fracción alcaloide como un principio activo de alto interés en el efecto terapéutico de la droga, a partir de ensayos de diversas fracciones de extractos de raíces de *Uncaria tomentosa* (19, 20, 29, 30).

La separación de la mezcla de alcaloide crudo o a través de cromatografía de columna con gel sílice, previa cromatografía de capa gruesa, le condujo al aislamiento de seis alcaloides oxindólicos de estructuras tetracíclicas y pentacíclicas: isopteropodina, pteropodina, mitrafilina, isomitrafilina, rynchofilina e ysorynchofilina. Se apreció una notable diferencia cualitativa y cuantitativa en el contenido alcaloide de las tres variedades de *Uncaria tomentosa* que se distinguen por el color del líber: blanco, marrón dorado y rojo oscuro. Así, los oxindoles tetracíclicos ysorynchofilina y rynchofilina se encontraban en todas las muestras de *Uncaria tomentosa*. La isopteropodina se encontraba en alta concentración en la muestra marrón.

Por cromatografía par iónica en HPLC, los autores elaboraron un patrón de análisis que serviría en lo sucesivo para diferenciar entre varias especies de *Uncaria* y drogas ya preparadas.

Es preciso mencionar que hasta el año 1985 y antes del estudio que estamos describiendo (41, 42, 43), sólo se habían obtenido acciones farmacológicas de algunos alcaloides por separado, hallándose entre ellas: efecto hipotensivo en rynchofilina (22, 44), estimulante del útero (23) y antipirético (45), en la isorynchofilina e hirsutina, se halló un efecto gangliobloqueante (46), y de elevación del tono parasimpático (47); además se observó que la hirsutina inhibía la contracción de la musculatura estriada (48); en un estudio con mitrafilina se observó una acción diurética (49).

En esta investigación publicada en la revista *Planta Medica*, los científicos alemanes mencionados, dirigidos por el Dr. Wagner, se abocaron a realizar pruebas con los alcaloides por separado, y en conjunto a fin de dilucidar el efecto de la *Uncaria tomentosa* en la actividad fagocítica de los leucocitos *in vitro* (estudio de la actividad inmunoestimulante). Así, por medio del test de los granulocitos, técnica investigada por Brandt (50) que se utiliza para medir la actividad defensiva de los glóbulos blan-

cos (cuantificándose tal actividad por cada 100 leucocitos, y comparándola con controles predeterminados), se observó que los extractos etil-acetato de *Uncaria tomentosa*, elaborados después de la alcalinización, tenían una mejor acción fagocítica que aquellos extractos de etanol de esta planta nativa, sin previo tratamiento. Aplicaron a esta misma investigación la técnica de la quimoluminiscencia, utilizada también para determinar el grado de fagocitosis de los leucocitos por medio de multiplicadores de la luz, se observó que igual que en el test anterior el alcaloide isopteropodina poseía la más alta efectividad fagocítica. Asimismo se llegó a la conclusión de que los alcaloides mitrofilina y rynchofilina no tenían una demostrada actividad *in vitro*; mientras que los alcaloides pteropodina, isomitrofilina e isorynchofilina, presentaban un 50% de efectividad fagocítica.

Como se puede observar, estos investigadores encontraron diferencias sustanciales en la actividad *in vitro* de cada alcaloide por separado, lo cual ha servido para obtener conclusiones posteriores respecto a la *Uncaria tomentosa*.

Otra de las pruebas aplicadas en el estudio por los mismos investigadores, fue la prueba de aclaramiento del carbono, realizada sobre ratas. Esta prueba se utiliza para determinar la velocidad (comparada con controles respectivos), con que el sistema retículo-endotelial reacciona frente a determinadas sustancias extrañas al organismo. Observaron un alto efecto sobre la fagocitosis en aquellas ratas a las que se les aplicó un macerado acuoso con contenido alcaloide a una concentración de 10 mg/kg de peso. Los macerados con baja cantidad de alcaloides tuvieron una acción mínima, lo cual indica la directa proporcionalidad entre la cantidad de alcaloides y el efecto fisiológico.

Los alcaloides puros mezclados no tenían efecto; pero curiosamente volvían a producir efecto si se agregaba catequina (un tanino) al 10%. La relación directa entre cantidad de alcaloide y eficacia en el efecto se constató también con el alcaloide isopteropodina.

Sobre la base de los resultados descritos hasta ahora en la investigación realizada por Wagner, se concluye que la eficacia del extracto en la fagocitosis y la consiguiente actividad inmunoestimulante, depende de la coexistencia de tres factores importantes:

- 1) Contenido de alcaloides
- 2) Compuestos de alcaloides
- 3) Presencia de sustancias adicionales

Es meritorio resaltar que Wagner es el científico que ha realizado hasta el momento el mayor número de minuciosos estudios acerca del efecto biológico de los alcaloides extraídos de *Uncaria tomentosa*, habiendo utilizado bioensayos dirigidos con enzimas específicas, cultivos celulares primarios, así como preparaciones receptoras para el hallazgo y estudio de los constituyentes bioactivos provenientes de diversas plantas medicinales. Ha publicado diversos estudios, algunos de los cuales se mencionan aquí, sobre los procedimientos y resultados obtenidos con nuestra planta nativa *Uncaria tomentosa*.

En 1988, Nagamoto informó acerca de la acción estimulante de la fagocitosis de determinados alcaloides oxiindólicos (51).

En 1992, Wagner informó acerca de los resultados positivos del programa de evaluación de Instituto de Biología Farmacéutica de Múnich, orientado hacia la búsqueda de constituyentes derivados de las plantas medicinales con efectos inmunoestimulantes y antiinflamatorios. Wagner hizo una descripción de los métodos usados en ese programa de evaluación de su laboratorio con drogas provenientes de plantas originarias de Sudamérica, incluyendo *Uncaria tomentosa*; otras plantas incluidas en ese estudio eran *Achyrocline saturoioides*, *Tabebuia avellanadae*, *Glaphimbia glauca*, *Ampeloziziphus amazonicus*, *Heisteria pallida*, *Bidens* sp. (52).

GLUCÓSIDOS DEL ÁCIDO QUINÓVICO, TRITERPENOS POLIOXIGENADOS, FRACCIONES ESTEROIDALES DE UNCARIA TOMENTOSA

La mayor parte de los trabajos químicos y bioensayos realizados con el extracto de la *Uncaria tomentosa*, en sus constituyentes no alcaloides: glucósidos del ácido quinóvico (triterpenoide derivado del ácido ursólico que tiene la característica de tener la función carboxílica de la molécula en las posiciones 14 y 17 del sistema pentacíclico), triterpenos polioxigenados y otros, se han efectuado principalmente en Italia, en las Universidades de Nápoles y Salerno, utilizando transformaciones químicas, técnicas cromatográficas y espectroscópicas, entre otras, al igual que en la identificación de los alcaloides.

Igualmente se han utilizado diversos bioensayos dentro del marco de una investigación sistemática de los diferentes componentes bioactivos de la *Unca-*

ria tomentosa, para evaluar sus acciones antiinflamatoria, antiviral, de mutagenicidad y antimutagenicidad, así como antitumoral.

Cerri y cols. ya habían iniciado en 1978 investigaciones acerca de los metabolitos de esta Rubiácea. Antes de estos trabajos realizados en Italia (53), no hay referencias disponibles en la literatura sobre los constituyentes no alcaloides de la especie mencionada.

Los glucósidos y terpenos, como compuestos químicos, han constituido motivo de investigaciones debido a sus acciones farmacológicas (54, 55). En 1987, Di Rosa estudia la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso. Cerri y cols, publican en 1988 el artículo: «*New quinovic glucosides from Uncaria tomentosa*» (57) en el que informan de la identificación de tres nuevos glucósidos del ácido quinóvico, catalogados como 1, 2 y 3. Según estos científicos italianos, el glucósido 1 tiene una unidad de glucosa unida al carbono 27, por medio de un enlace éster; el glucósido 2 lo tiene en el carbono 28, mientras que el 3 tiene una fracción disacárido y una porción del ácido quinóvico unida al carbono 3 de la aglicona.

Mencionan al respecto que aparte de la *Uncaria tomentosa*, sólo se ha encontrado esta sustitución del C-27 en otra planta de la familia de las Rubiáceas, la *Guettarda platypoda* (planta nativa del Brasil).

En un congreso realizado en Lima, el Dr. Iaccarino informó de sus investigaciones sobre *Uncaria tomentosa* (58). Trabajando sobre la fracción hidrófila de esta planta había aislado seis nuevos glucósidos del ácido quinóvico. Asimismo había identificado tres nuevos triterpenos en su extracto clorofórmico, recurriendo al aislamiento mediante sucesivos fraccionamientos cromatográficos sobre columnas de gel de sílice, y determinando las estructuras mediante espectroscopia (59). El Dr. Iaccarino informó que la infusión de la planta mostraba notables efectos farmacológicos, especialmente en su acción antiinflamatoria, teniendo en cuenta los estudios realizados previamente en Alemania. Para entonces se había iniciado en Italia una línea de trabajo en cuanto a la actividad antiviral de las fracciones glucosídicas, en la que no se había llegado en ese momento a datos concluyentes (59).

En 1989, Aquino y cols. logran importantes avances en la determinación de la estructura química y de la acción farmacológica *in vitro* de los constituyentes

no alcaloides de *Uncaria tomentosa* (60). A partir de anteriores descripciones de las diferentes actividades biológicas de las saponinas triterpenoides (61) y teniendo en cuenta el hallazgo de la acción inhibitoria de la multiplicación de algunos DNA virales por estos compuestos, realizan un nuevo examen de una muestra mayor de *Uncaria tomentosa* que la utilizada anteriormente, hallando tres glucósidos adicionales, que se catalogan como 4, 5 y 6. Adicionalmente llevan a cabo una investigación sobre la posible actividad antiviral de los compuestos no alcaloides en dos virus del tipo RNA: una cepa menor de un virus RNA, el virus de la estomatitis vesicular, VSV; y una cepa viral del género rinovirus, tipo 1B, HRV1B. Tales pruebas antivirales se habían llevado a cabo también con los glucósidos 7, 8 y 9 de la Rubiácea brasileña *Guettarda platypoda*, aislados con anterioridad. Como resultado de estas pruebas se obtuvo que todos los glucósidos presentaban un efecto inhibitorio significativo sólo para el virus de la estomatitis vesicular, VSV.

Según los autores del estudio, la presencia del 27-carboxilo libre parece ser importante en la actividad antiviral de esos compuestos; la naturaleza del azúcar también afecta esa actividad, mientras que no han observado ninguna relación entre el número de residuos de azúcares y el efecto antiviral, de acuerdo a las conclusiones de este trabajo de investigación (62).

Senatore y cols. investigaron la fracción esteroide de *Uncaria tomentosa* (63), observando la presencia de beta-sitosterol en un 60 %, además de campesterol y estigmasterol. Según los datos espectroscópicos, identificaron al beta-sitosterol como el esteroide principal; estudios preliminares realizados sobre ratones confirman un efecto antiinflamatorio moderado del beta-sitosterol (63, 64, 65, 66, 67, 68, 69).

Todavía en 1989 Marco Costa, del Perú, publicó un trabajo titulado «Evaluación de la *Uncaria tomentosa* o uña de gato, en la prevención de úlceras gástricas inducidas experimentalmente por estrés en las ratas» (70). Este autor investigó la acción de un extracto acuoso de esta planta, administrado como pretratamiento oral en la prevención de patología gástrica de estrés, inducida en ratas. Utilizó diferentes parámetros como la incidencia, número de lesiones, índice ulceroso y grado del compromiso gástrico. Aplicó el método de inmovilización e inmersión en agua

fría, con ayuno de 48 horas, para la total evacuación del contenido gástrico.

El autor concluye en que la administración de 3 mg. del extracto acuoso previo a la exposición al estrés, redujo significativamente el número de lesiones mayores de 2 mm., no habiéndose encontrado ningún cambio en la incidencia de la patología ni presencia del sangrado gástrico.

Ya en 1990, Aquino y cols. aislan tres nuevos triterpenos polihidroxilados a partir del extracto en CHCl_3 de la *Uncaria tomentosa* (71), estableciendo sus estructuras como la 1, 2 y 3 mediante estudios especiales detallados que incluyeron relaciones a través de acoplamiento de amplio rango, usando las técnicas de secuencia de pulso con correlación de cambio químico directo (71, 72, 73, 74, 75), y publican las estructuras de estos tres compuestos informando detalladamente el análisis espectral de los tres nuevos triterpenos (76, 77, 78, 79, 80, 81).

Estos mismos autores informan de nuevos C-27 glicosil-esteroides del ácido quinóico, en los que hallan actividad antiinflamatoria después de haberlos sometido a bioensayo orientado, utilizando el test de la inhibición del edema inducido por carragenina en la pata de rata (82).

En el año 1991, Aquino y cols. (83), en su búsqueda sistemática de metabolitos farmacológicamente activos de la Rubiácea peruana que nos ocupa, describen una vez más la extracción y separación de la corteza, a fin de identificar los compuestos con actividad antiinflamatoria. Sometidos estos extractos y fracciones a otro bioensayo con la prueba ya mencionada del edema inducido por carragenina (84), en esta prueba se utiliza la droga extraída de un alga (*Chandrus crispus*) que inyectada subepidérmicamente ocasiona una reacción inflamatoria con todas sus características signológicas, sin mayores alteraciones en el animal de experimentación. En este caso fueron utilizados tres grupos de ratas macho; al primer grupo se le dio 0,5 ml. de extracto analizado, sus fracciones, o el compuesto puro de la *Uncaria tomentosa* (que corresponde aproximadamente a 2 gr. de corteza seca por Kg. de peso); el segundo grupo recibió indometacina (en estas pruebas puede usarse indometacina o cortisona, que ocasionan una disminución del edema en 3 horas, en un 50 % de los animales) suspendida en carboximetilcelulosa al 0,5 %. El tercer grupo, de control, únicamente recibió el vehículo. En los tres

grupos se indujo el edema del pie con la inyección de carragenina al 1 %. Como es característico en estas conocidas experiencias, el volumen del pie se midió utilizando un pletismógrafo de agua inmediatamente antes de la inyección de carragenina, y con intervalos hasta 5 horas después. Tanto el grupo con *Uncaria tomentosa* como el grupo con indometacina, fueron comparados con el grupo control, y se analizaron los resultados con los conceptos estadísticos de rigor para estos casos. Se encontró que los extractos CHCl_3 -MClOH (9 a 1) de *Uncaria tomentosa* mostraban una reducción del edema correspondiente a un 69 %, además de otras conclusiones.

El bioensayo relatado con la utilización de las diferentes fracciones de la *Uncaria tomentosa*, condujo a estos investigadores al aislamiento e identificación de un nuevo glucósido del ácido quinóico al que se le consideró como uno de los principios activos antiinflamatorios, y fue catalogado como el 7. De acuerdo a las características observadas, este nuevo glucósido tiene un patrón de glicosilación C-3, C-27. Además identificaron un nuevo triterpeno, el 8, el cual fue aislado como un éster metilo. Fueron aislados también por primera vez en esta especie nativa, el ácido ursólico y el ácido oleanólico. Todas estas elucidaciones, como las anteriores de este grupo italiano, fueron realizadas mediante estudios químicos y espectrales.

A partir de todas las experiencias relatadas se asume la hipótesis de que la presencia de los compuestos combinados en los extractos y fracciones de *Uncaria tomentosa*, ocasionan una fuerte actividad antiinflamatoria. Es posible que determinados compuestos, como por ejemplo el 7, posean intrínsecamente una acción antiinflamatoria, y a su vez esta actividad biológica sinergiza con otros vehículos dentro de la misma planta. Además de ello, no los investigadores italianos descartan la posibilidad de que la actividad observada en sus laboratorios de los extractos y sus fracciones, podría estar ocasionada por otro compuesto menor, hasta el momento no aislado, o tal vez a compuestos ya aislados pero en dosis más elevadas.

Investigaciones anteriores (85, 86) al trabajo descrito, nos informan de que el ácido oleanólico producía efectos antiinflamatorios en el mismo tipo de test (84), aunque a dosis más elevadas, de 40 mg./Kg., y con una administración intraperitoneal o local (85, 86, 88, 89, 90, 91).

ÚLTIMAS INVESTIGACIONES

La Dra. Olga Lock de Ugaz, de Perú (8) publicó en 1991 un artículo sobre los nuevos glucósidos del ácido quinóvico hallados en la *Uncaria guianensis*. En 1992, De Feo y cols. también investigaron los triterpenoides de varias plantas medicinales peruanas, informando de sus avances en relación a los glucósidos del ácido quinóvico, así como la actividad antiinflamatoria de los extractos, las fracciones purificadas y cada uno de los compuestos de *Uncaria tomentosa*. También evaluaron su actividad antiviral, dando como resultado que presentan una mayor actividad antiviral los compuestos de más alta polaridad, siendo en general más activos contra virus RNA encapsulados que contra virus RNA no encapsulados (93).

En 1992, De Feo y cols. recalcan la actividad farmacológica comprobada científicamente de las plantas provenientes de la familia de las Rubiáceas (a la que pertenece la *Uncaria tomentosa*), Asteráceas y Cucurbitáceas (94). Por otra parte, la Dra. Nancy Lozano y cols. tiene en cuenta los estudios sobre las acciones antiinflamatoria y antitumoral de esta planta (95) en su ponencia en el Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina Antonio Raymond, celebrado en Salerno, Italia.

Rizzi y cols. hicieron un estudio genotoxicológico *in vitro* e *in vivo* de *Uncaria tomentosa* y sus extractos (96). A raíz de evidencias en una investigación precedente (60) acerca de la actividad antitumoral sobre el carcinoma ascítico de Ehrlich, asignado a glucósidos triterpenoides (de extractos fraccionados de la planta *Crocsmia crocosmiiflora*), se abocaron a investigar evidencias acerca de un probable efecto citotóxico, mutágeno y/o antimutágeno de esta planta, utilizando para tal estudio un total de once de sus extractos (97).

Realizaron pruebas *in vitro* utilizando cinco cepas diferentes de *Salmonella typhymurium* con activación metabólica presente y ausente, observando un efecto citotóxico ligero, únicamente usado a la dosis más elevada: 1.000 ug/lámina, sin encontrar ninguna actividad mutágena.

Para el estudio *in vivo* contaron con la colaboración de dos voluntarios humanos: uno fumador y el otro no fumador (se sabe que la orina de las personas fumadoras posee sustancias mutagénicas), quienes ingirieron durante quince días una infusión acuosa de *Uncaria tomentosa*. Se examinó la orina de los

dos sujetos mediante controles antes, durante y hasta ocho días después del estudio, encontrándose que en las pruebas de orina del no fumador no se presentaban alteraciones; mientras que las del fumador mostraban al final de los quince días una gran reducción de sustancia mutagénicas, y también durante los ocho días siguientes una vez suspendida la ingestión de *Uncaria tomentosa*.

Concluyeron también que todos los extractos aplicados tenían una acción de protección respecto a la fotomutagénesis inducida por el 8-metoxipsolareno (8-MOP), más UVA (del 35 % al 70 %).

En síntesis, nuestra *Uncaria tomentosa* no tiene actividad mutágena, pero sí antimutágena, y posee una mínima actividad tóxica, la cual sólo tiene lugar a elevadas concentraciones (96, 97, 98).

La existencia de diversas patologías tumorales se ha atribuido a la acción mutágena de las formas activas del oxígeno, y a los radicales libres. Los antioxidantes naturales existentes en la naturaleza, de origen vegetal, y sus mecanismos de acción como inhibidores, (99), han constituido un variado campo para la investigación científica. En esa línea de trabajo, la Dra. Bianchi presentó en 1992 sus hallazgos acerca de la actividad antimutágena de sustancias naturales con propiedad antioxidante, dentro de las cuales se analizaron los extractos de *Uncaria tomentosa* dentro de un grupo que incluía beta-carotenoides, *Rosmarinus officinalis* y *Melissa officinalis* (100), analizándose la acción antimutágena *versus* mutagenicidad inducida por el 8-MOP más UVA, en cepas de *Salmonella typhymurium* (101). En ese estudio se concluyó que la *Uncaria tomentosa* posee actividad antimutágena derivada de su característico efecto antioxidante (102, 103, 104, 105).

El Dr. Peluso informó en el Congreso Italo-Peruano de 1992 sobre las propiedades antivirales y antitumorales de la *Uncaria tomentosa*, en su trabajo «Attività polimerasica di estratti vegetali» (106, 107). Este investigador evaluó la acción de extractos alfa, beta y gamma, observando una gran actividad inhibitoria, principalmente sobre las polimerasas alfa, lo cual constituye un importante avance en el conocimiento de las propiedades de este vegetal, considerando estudios precedentes sobre su leve toxicidad a elevadas concentraciones (96, 97). Hasta el presente se habían identificado diversas sustancias vegetales con esta misma propiedad selectiva *in vitro*, pero su utilización en la

práctica era mínima ya fuera por una toxicidad elevada, ya fuera por una actividad *in vivo* demostradamente escasa.

Los estudios y conclusiones de Rizzi y cols., y de Peluso y cols., permiten explicar en parte los hallazgos clínicos que algunos médicos peruanos encontramos dentro de nuestra práctica diaria, en nuestros pacientes con patologías tumorales, tratados voluntariamente con *Uncaria tomentosa*; así como también otros usos terapéuticos que de esta planta se realizan dentro de la Medicina tradicional peruana (108, 109).

CONCLUSIONES

1). De acuerdo a los estudios químicos y farmacológicos efectuados hasta el presente en el Perú y en el extranjero, se han hallado evidencias de que la *Uncaria tomentosa* o «uña de gato», planta nativa peruana, posee las siguientes acciones:

- A) Antiinflamatoria
- B) Antioxidante
- C) Antimutágena
- D) Toxicidad leve incluso a concentraciones elevadas

2). Se continúan realizando estudios en diversas y prestigiosas Universidades acerca de esta planta, especialmente en Italia.

3). Dentro del marco de la declaración de Helsinki II, emanada de la 18ª Asamblea Médica Mundial (Venecia 1983), y por la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989) que enmarca un conjunto de normas de orientación para los profesionales médicos en las investigaciones clínico-terapéuticas, y en donde se incluye todo lo referente a la investigación biomédica en sujetos humanos y teniendo en cuenta todas las investigaciones científicas acerca de la *Uncaria tomentosa* efectuadas hasta el momento, los médicos peruanos tenemos fundamentos válidos para hacer en nuestro país los estudios de seguimiento clínico, previo protocolo rigurosamente elaborado, de la acción de la *Uncaria tomentosa* en pacientes peruanos, portadores de determinadas patologías (108, 109); considerando además su mínima acción tóxica observada en nuestros pacientes de la práctica privada.

4). Es sumamente importante para la autora recalcar que el uso de las plantas nativas peruanas, entre ellas la *Uncaria tomentosa*, motivo de este trabajo, debe realizarse bajo estricto control y vigilan-

cia de la procedencia y calidad de la corteza utilizada por los pacientes, ya que su comercialización es motivo de uso indiscriminado y de mucha especulación en la población del Perú.

5). Otro aspecto insoslayable es el valor ecológico que conlleva la utilización de plantas medicinales. Considero imprescindible la protección de nuestras especies vegetales nativas, ya sea mediante el fomento de su cultivo, y que se insista en la necesidad de aplicar normas que eviten su depredación y extinción; ello es especialmente importante en lo que respecta a plantas como *Uncaria tomentosa*, teniendo en cuenta sus valiosas propiedades medicinales. ○

*Lida Esther Obregón es presidenta del INFA, Instituto de Fitoterapia Americano, y es también colaboradora y distribuidora habitual de nuestra revista en Lima, Perú. Instituto de Fitoterapia Americano (INFA): Pasaje Acisclo Villarín 319 (cercado). Lima 1. Perú. Telefax: (51 14) 319470.

BIBLIOGRAFÍA

(1) SOUKUP J (1967): *Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana y catálogo de los géneros*. Ed Salesiana. Lima-Perú. II Edición.
 (2) SCHULTES RE, RAFFAUF RF (1990): *The healing forest. Medicinal and toxic plants of the western Amazonia*. Dioscorides Press. Portland-Oregón, pp.401-403.
 (3) RISDALE CE (1972): *Thesis University of Bristol*.
 (4) OSTENDORF FW (1962): *Suriname Bulletin*, 79, 199.
 (5) DWYER JD (1980): *La familia de 179 Rubiaceas*. 2ª parte. Ed Woodson RE.
 (6) DWYER JD (1980): *La flora de Panamá*. 9ª parte. *Ann Missouri Bot Garden* 67 (2): 2547-522.
 (7) TEPPNER H, KEPLINGER K, WETSCHNIG W (1984): *Cariossistemática de la Uncaria tomentosa y de la Uncaria guianensis*. Institut für Systematische Botanik der Universität Graz. *Phyton* (Austria), vol 24 (1), 125-134.
 (8) LOCK DE UGAZ O, CALLO N (1991): *La uña de gato, su estudio científico*. Revista de Química de la PUCP, vol V (1): 47-53.
 (9) URRUNAGA S, ROSA (1992): *Plantas de la farmacopea popular en el departamento del Cusco*. CEPLAM-UNSAAC. Cusco.
 (10) URRUNAGA S, ROSA (1993): *Investigación etnobotánica de las especies del género Uncaria (Rubiaceae)*. CEPLAM-UNSAAC. VI Congreso Peruano de Farmacia y Bioquímica.
 (11) URRUNAGA S, ROSA (1993): *Investigación etnobotánica de las especies del género Uncaria (Rubiaceae)*. CEPLAM-UNSAAC. VI Congreso Peruano de Farmacia y Bioquímica y II Congreso Italoandino de etnomedicina. Lima.
 (12) KEPLINGER K (1982): *Cytostatic, contraceptive and antiinflammatory agent from Uncaria tomentosa roots*. Patent-PCT Int Appl WO- 82 01, 130.
 (13) UPHOF RCT (1968): *Dictionary of economic plants*. II Ed. Stechert-Hafner. New York.
 (14) ENDOK, OSHIMA Y et al (1983): *Planta Medica*, 49, 188.
 (15) MONAKA G, NISHIOKA I (1980): *Chem Pharm Bull* 28, 31-45.
 (16) BALZ JP, DAS NP (1979): *Planta Medica* 36, 174.
 (17) HERATH W, SULTANBAWA S, WANNIGAMA GP (1978): *Phytochemistry* 17, 1979.
 (18) HEMINGWAY SR, PHILLIPSON JD (1974): *Jour Phyto Pharmacology* 26: 113.
 (19) PHILLIPSON JD, HEMINGWAY SR (1975): *Jour Chromatogr* 105, 163.
 (20) PHILLIPSON JD, HEMINGWAY SR (1974): 13, 2621.
 (21) RAYMOND-HAMET M (1952): *Comptes Rendus Acad Sci Paris* 235, 547.

(22) RAYMOND-HAMET M (1934): *R Soc Biol* 115, 255.
 (23) RAYMOND-HAMET M (1941): *ArchInt Pharmacodyn* 66, 330.
 (24) MONTENEGRO S, DELLE MONACHE F, FERRARI F, MARINI-BETTOLO GB (1976): *Alkaloids and procyanidins of an Uncaria sp. from Peru*. *Il Farmaco*. Anno XXI (7) 31:527-535.
 (25) WELNGESK, BÄHRW, ERBERTW, GÖRTZK (1969): *Fortsch der Chemie organischer Naturstoffe*, 27, 158.
 (26) GEISSMANN TA (1962): *The chemistry of flavonoids compounds*. Pergamon Press.
 (27) DE OLIVERA MM, SAMPALOMP, SIMONF, GILBERT B, MORS WB (1972): *Anais Acad Brasil Ciencias*, 44, 41.
 (28) OSTENDORF FW (1962): *Suriname Bulletin* 79, 199.
 (29) PHILLIPSON JD, HEMINGWAY SR, RISDALE CE (1978): *Alcaloides de la Uncaria, su ocurrencia y taxonomía*. *Lloydia* 41 (6): 503-570.
 (30) PHILLIPSON JD, SUPRAVITA N, ANDERSON LA (1982): *J Chromatogr* 244, 91.
 (31) HIRSCH-KAUFMANN, SCHWEIGER M (1978): *Daños selectivos en células transformadas por extractos de Uncaria*. Instituto de Bioquímica de la Universidad de Innsbruck. Traducción INFA.
 (32) KREUTZKAMP B (1984): *Componentes de bajo peso molecular con efecto inmunestimulante de la Uncaria tomentosa, Okoubaba aubrevillei y otras drogas*. Tesis en el Instituto de Biología Farmacéutica de la Universidad de Múnich. Traducción de INFA.
 (33) HUBER C (1985): *La influencia de los extractos de Uncaria en algunas funciones linfocíticas, en la fagocitosis de los granulocitos y en el crecimiento in vitro de tumores hematopoyéticos humanos*. Dept. Inmunología clínica de la Clínica Universitaria de Innsbruck, Austria. Tesis traducida por INFA.
 (34) WAGNER H, KREUTZKAMP, JURCIC K (1985): *Die alkaloid von Uncaria tomentosa und ihre phagozytose-steigernde Wirkung*. *Planta Medica*; 51:419-423.
 (35) KEPLINGER K, SCHEIDL F (1985): *Investigaciones de extractos de Uncaria tomentosa en dos modelos de tests*. Traducción INFA.
 (36) KEPLINGER K, SCHABER E, SCHEIDL F (1985): *El crecimiento de diferentes cepas bacterianas bajo la influencia del extracto HCl-ácido de Uncaria tomentosa*. Traducción del INFA.
 (37) KEPLINGER K, KEPLINGER U, SCHEIDL F (1985): *Investigaciones sobre la protección de los eritrocitos contra las lesiones ocasionadas por la ciclofosfamida con la ayuda de extractos HCl-ácido de Uncaria tomentosa*. Traducción del INFA.
 (38) La *Uncaria tomentosa* (Willd) para este estudio fue recolectada por el señor Keplinger de Innsbruck en los años 1981 y 1983 en Perú (Departamento de Pasco, Oxapampa, Pozazo). La identificación botánica de las plantas la realizó el profesor Trepp de la Universidad de Graz, en Austria. Las muestras están depositadas en el Instituto de Biología Farmacéutica (núm. 1208).
 (39) KEPLINGER K, WAGNER H, KREUTZKAMP B (1985): *Oxindol alcaloides con características inmunostimulantes y preparados con su contenido*. Registro internacional de la Patente. U.S.
 (40) KEPLINGER K (1980): *Remedios para influir en las células vivas, procedimientos para su elaboración, así como su aplicación*. Traducción Ach. Int. INFA. 1980.
 (41) KEPLINGER K (1982): *PCT Int Appl*, WO 8201, 130.
 (42) WAGNER H, PROKISCHA, VOLLMARA, et al (1985): *Azneimittel forschung Drug Res* 35, 1069.
 (43) WAGNER H, PROKISCHA A, VOLLMAR A, et al (1985): *Planta Medica* 139.
 (44) CHANG R, LIM, LIY et al (1980): *Nat Med J China* 58, 408, C.A. 92, 191363.
 (45) PERRET F, RAYMOND-HAMET M, MILLAR L (1936): *Bull Sci Pharmacol* 43, 694.
 (46) HARADA M, OZAKI Y (1974): *Chem Pharm Bull* 27, 1372.
 (47) HARADA M, OZAKI Y (1976): *Chem Pharm Bull* 27, 1069.
 (48) HARADA M, OZAKI Y (1974): *Chem Pharm Bull* 24, 211.
 (49) GORMAN M, FUST K, SCOBODA G et al (1964): *Lloydia* 27, 214.
 (50) BRANDT (1967): *Scand J Haematol Suppl*.
 (51) NAGAMOTO N, NOGUCHI H, ITOKAWA A et al (1988): *Alcaloides oxindólicos estimulantes de la fagocitosis*. *Planta Medica* 54, 305.
 (52) WAGNER H (1992): *New antiinflammatory and immunostimulatory plant drugs from South America*. I

Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymond», 7-12 Octubre 1992. Salermo-Italia.
 (53) AQUINO R, CERRI R, DE MELLO JF et al (1988): *Phytochemistry*, 27, 2927.
 (54) MATOS ME, SOUSA MP, MACHADO MI et al (1986): «La glicosidación al carboxilo 27 del ácido chinovico. La glicosidación al carboxilo 28 e citada nella scarsa letteratura sui glicosidi dell'acido chinovico estruttid'altre Rubiaceae». *Phytochemistry* 25, 1419.
 (55) AQUINO R, DE SIMONE F, DEMELO JF et al (1989): *Phytochemistry* 28, 199.
 (56) DI ROSA M (1987): *Attività antiinflammatoria di estratti acquosi a caldo*. Dipartimento di Farmacologia Sperimentale. Università di Napoli. Investigación en curso.
 (57) CERRI R, AQUINO R, DE SIMONE F, PIZZAC (1988): *New quinovic acid glycosides from Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod*, 51 (2): 257-261.
 (58) IACCARINO FP (1988): *Nuevos glucósidos ácidos de la Uncaria tomentosa*. II Congreso Internacional de Medicinas Tradicionales. Lima.
 (59) AQUINO R, D'AGOSTINO M, DE SIMONE F et al (1988): *Phytochemistry* 27, 1827.
 (60) AQUINO R, DE SIMONE F, PIZZA C et al (1989): *Plant metabolites. Structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from Uncaria tomentosa and Gettarda platyoda*. *J Nat Prod*, 521 (4): 679-685.
 (61) HILLER H (1987): *Biologically active natural products*. Ed K. Hostemann & Lea, Oxford.
 (62) AQUINO R, D'AGOSTINO M, DE SIMONE F et al (198...): *Chemical and biological investigations on South-american and chinese medicinal plants*. Traducción Arch Int, INFA.
 (63) SENATORE A, CATALDO A, IACCARINO FP et al (1989): *Phytochemical and biological research on Uncaria tomentosa*. *Boll Soc Ital Biol Sper* 65 (6): 517-520.
 (64) GUPTA MB et al (1980): *Antiinflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol*. *Planta Medica* 39, 157.
 (65) CAPASSO F et al (1983): *Journal of Ethnopharmacol*, 8, 327.
 (66) RUBINSTEIN I et al (1976): *Phytochemistry* 15, 195.
 (67) ZARETSKII ZV (1976): *Mass spectrometry of steroids*. Israel Universities Press, Jerusalem.
 (68) ERDMANTR, THOMSON RH (1972): *Tetrahedron*, 28, 51-63.
 (69) BHACCA N, WILLIAMS DH (1964): *Application of NMR spectroscopy in organic chemistry*. Holden day, San Francisco.
 (70) COSTAM (1989): *Evaluación de la Uncaria tomentosa o Uña de gato en la prevención de úlceras gástricas de stress producidas experimentalmente en ratas*. Tesis de Bachiller en Medicina. Universidad Per. Cayetano Heredia, Lima.
 (71) AQUINO R, DE SIMONE F, VINCIERI F et al (1990): *Neupolyhydroxylated terpenes from Uncaria tomentosa*. *J nat Prod*, 53 (3): 559-564.
 (72) NGOUNOUFN, LONTSID, SONDENGAMBL (1988): *Phytochemistry* 27, 301.
 (73) RADICSL, SANDOR P (1988): *Magnetic Moments* 3, 2.
 (74) BAXA, FERRITTI JA, NASHED N et al (1985): *J Org Chem* 50, 3029.
 (75) IWAMOTO M, OKABE H, YAMAUCHI T et al (1985): *Chem Pharm Bull* 33, 464.
 (76) BAX AJ (1984): *J Magn Reson* 57, 314.
 (77) SEOS, TOMITA Y, TORI K (1975): *Tetrahedron Lett* 1, 7.
 (78) KHAN MA, RAHMAN AU (1975): *Phytochemistry* 14, 789.
 (79) DODDRELL DM, KHONG PW, LEWIS KG (1974): *Tetrahedron Letters* 27, 2381.
 (80) TORIKSEOS, SHIMAOKA A et al (1974): *Tetrahedron Letters* 48, 4227.
 (81) BUDZKIEWICZ H, DJERASSI C, WILLIAMS DH (1964): *Structure elucidation of natural products by mass spectroscopy*. Holden Day. San Francisco, vol II.
 (82) AQUINO R, DE FEO V, DE SIMONE F et al: *Nuovi c-27 glicosil-esteril dell'acido chinovico ed attività antiinflammatoria di Uncaria tomentosa*. Traducción Arch Int 008-INFA.
 (83) AQUINO R, DE FEO V, DE SIMONE F et al (1991): *Plant metabolites. New compounds and antiinflammatory activity of Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 54 (2): 453-459.
 (84) WINTERCA, RISLEY EA, NUSS GW (1962): *Proc Soc Exp Biol Med* 111, 544.
 (85) FERRARIF, MESSANAI, NOTTAB (1986): *J Nat Prod* 49, 1150.
 (86) GUPTA MB, BHALLA TN, GUPTA GP et al (1969): *Eur J Pharmacol* 6, 67.

- (87) LIANG ZZ, AQUINO R, DE FEO V, DE SIMONE F, PIZZA C (1990). *Planta Med.* 56, 249.
- (88) HIDA KAKI, TOM, MATSUDA Y, KOHDA H, YAMASAKI K, YAMAHARA J. (1987). *Phytochemistry*, 26, 2023.
- (89) AUNOR, BEHARI, DESIMONE F, D'AGOSTINO M, PIZZA C (1986). *J. Nat. Prod.* 49, 1096.
- (90) OSHIMA Y, OHSAWA T, OIKAWA K, KONNO C, HIKINO H (1984). *Planta Med.* 40.
- (91) TAKANI M, KUBOTA K, NOZAWA M, USHIKI T, TAKAHASHI K (1977). *Chem Pharm Bull.* 25, 981.
- (92) YEPES AM, DE UGAZ OL, ALVAREZ CM, DE FEO V, AQUINO R, DE SIMONE F, PIZZA C (1991). *Quinovic acid glycosides from Uncaria guianensis*. *Phytochemistry*, 30, 1635-1637.
- (93) PIZZA C, AQUINO R, D'AGOSTINO M (1992). *Triterpenoidi Da Piante Medicinale Peruviana*. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». 7-12 octubre 1992, Salerno, Italia.
- (94) DE FEO V, DE SIMONE (1992). Contributo allo studio della Flora Medicinale Peruviana. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». 7-12 octubre 1992, Salerno, Italia.
- (95) LOZANO N et cols. (1992). *Plantas peruanas de uso medicinal*. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». 7-12 octubre 1992, Salerno, Italia.
- (96) RIZZI R et al. (1992). *Studio genotossicologico in vitro ed in vivo di Uncaria tomentosa e suoi estratti*. Traducc. Doc. Int 009-INFA.
- (97) RIZZI R et al. (1992). *Uncaria tomentosa and its extracts: in vitro and in vivo mutagenicity and antimutagenicity study*. Primer Congreso Italo-Peruano de Etnomedicina, Italia, 1992.
- (98) NAGAMOTO N et al. (1988). *Planta Medica*, 54, 305.
- (99) DE FLORA S, RAMAEL C (1988). *Mechanism and inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview*. *Mut Res.* 202, 285-306.
- (100) BIANCHIL (1992). *Attività antimutagenica di sostanze naturali con proprietà antiossidanti*. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». 7-12 octubre 1992, Salerno, Italia.
- (101) SANTAMARIA L et al (1988). *Chemoprevention of indirect and direct chemical carcinogenesis by carotenoids as oxygen radical quenchers*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 534, 584-596.
- (102) BROCKMAN HE, DEMARINI DM (1988). *Utility of short-test for genetic toxicity in the after math of the NTP's analysis of 73 chemicals*. *Environ. Molec. Mutag.*, 11, 421-435.
- (103) (1988). HAYATSU H, S. ARIMOTO, T. NEGISHI. *Dietary inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis*. *Mutat. Res.*, 202, 429-446.
- (104) MC BRIEN D.C.H. AND T.F. SLATER. Eds (1982). *Free Radicals, lipid peroxidation and cancer*. Acad. Press Inc., New York.
- (105) IACCARINO, F. P. (1993). *Alcuni effetti dell'Uncaria tomentosa come preparato unitario a diluizione scalare*. Congreso Italo-Peruano de Etnomedicina Andina. 27-30 Oct. 1993.
- (106) PELUSO, G. F. (1992). *Attività polimerasica di estratti vegetali*. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». 7-12 de octubre de 1992, Salerno, Italia, Villa Guariglia-Raito.
- (107) PELUSO, G., F.L. CARAYV. DE FEO (1993). *Effetto anti proliferativo su cellule tumorali di estratti metaboliti da Uncaria tomentosa. Studi in vitro sulla loro azione su DNA polimerasi*. Actas II Congreso Italo-Peruano de Etnomedicina Andina. 27-30 Oct. 1993.
- (108) OBREGON LE, (1993). *Effetto della Uncaria tomentosa en pacientes portadores de Artritis Reumatoide*. Protocolo de Investigación Arch. Int. 015-INFA, Lima, Perú, Agosto 1993, pp. 25.
- (109) OBREGON LE, (1994). *Acción de la Uncaria tomentosa en pacientes portadores del síndrome VIH*. Protocolo de Investigación Doc. Int. 016-INFA, Lima, Perú. Noviembre 1994, pp. 19.
- (110) VILLANUEVA V. R. (1992). *La Medicina Popular, Fuente Inagotable de la Medicina Moderna PCP*. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». Octubre de 1992. Salerno, Italia.
- (111) DE UGAZ LO, (1992). *Contribución al Estudio Químico de Plantas Peruanas PCP*. I Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina «Antonio Raymondy». Octubre de 1992. Salerno, Italia.
- (112) FARNSWORTH NR. (1989). *Regreso a las Plantas Medicinales*. *El Mercurio*, E16, 2, abril 1989.
- (113) FARNSWORTH NR, AKERELE O, BINGEL A, SOEJARTO D D, GUO Z, (1989). *Las Plantas Medicinales en la Terapéutica*. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana 107 (4).
- (114) Medicina Tradicional (II) Enfoques en Atención Primaria. Vol. 3(3), 1988, 1-52.
- (115) VANDERHOOGTE, LIESBETH, ROERSEHC (1988). *Una Introducción a Sistemas Médicos*. Cuzco, Perú. Centro de Medicina Andina (1988).
- (116) CÁCERES A, GIRÓN L, (1988). *Sistema para la Revalidación y Comercialización de las Plantas Medicinales en Guatemala*. Enfoques, Atenc. Prim. 3 (2).
- (117) LASTRA J, (1988). *Apuntes para un Enfoque Multidisciplinario y una Visión Integradora*. Enfoques, Atenc. Prim. 3 (2).
- (118) RADICS L, SANDOR P, (1988). *Magnetic Moments*, 3, 2.
- (119) FARGA C, LASTRA J, (1988). *Plantas Medicinales de Uso Común en Chile*. Tomo I. Paesmi.
- (120) OYARCE AM, (1987). *La Medicina en la Sociedad de la Cultura Mapuche*. I Encuentro de la Cultura Mapuche. Temuco, Chile.
- (121) HIDA KAKI, ITO M, MATSUDA Y, KOHDA H, YAMASAKI K, YAMAHARA J, (1987). *Phytochemistry*. 26, 2023.
- (122) C. BURALI C, DESIDERI N, STEIN MI, CONTI C, ORSINI, (1987). *Eur. J. Met. Chem.*, 22, 119.
- (123) VITI D, SINIBALDI L, SUPERTI F, MELUCCI L, ORSINI, (1987). *Arch. Virol.* 93, 279.
- (124) BABA M, SHIGETA S, (1987). *Antiviral Res.* 7, 99.
- (125) POEHLAND BL et al (1987). *J. Nat. Prod.*, 50, 706.
- (126) PIZZA C, ZHONG-LIANG Z, DE TOMMASIN, (1987). *J. Nat. Prod.*, 50, 927.
- (127) MIANAAG, AL-HAZIMMIGH (1987). *Phytochemistry*, 26, 225.
- (128) AQUINO R, BEHARI, DESIMONE F, D'AGOSTINO M, PIZZA C, (1988). *J. Nat. Prod.*, 49, 1096.
- (129) SOUSAMP, MATOS MEO, MACHADO MIL, BRAZ R (1986). *Phytochemistry*, 25, 1419.
- (130) BAX A, FERRATI JA, NASHED N, JERINA DM, (1985). *J. Org. Chem.* 50, 3029.
- (131) FARNSWORTH NR (1985). *La Medicina Moderna y las Plantas: Un encuentro entre la ciencia y el folklore*. Foro Mundial de la Salud. Vol. 6.
- (132) GAFNER F, MSONTHI JD, HOSTETTMANN K (1985). *«Azione molluschicida»* *Acta* 68, 555. (133) Oshima Y, Ohsawa T, Oikawa K, Konno C, Hikino H, (1984). *Planta Med.*, 40.
- (134) TANAKAO, KASAIR, (1984). *«Azione antitrombotica ed antisarcosa»* *Orischr. Chem. OPG. Naturst*; 46, 1.
- (135) BRUNO I, MINALE L, PIZZA C, ZOLLOF, RICCIOR, MELLON FM (1984). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1875.
- (136) FARNSWORTH NR (1983). *Sobre la preparación de plantas para su evaluación farmacológica*. *Medicina Tradicional III*, 11, 27-33.
- (137) FERRAR F, DE CORNELIS IK, DELLE MONACHE F, MARINI GB, (1981). *Planta Med.*, 43, 24.
- (138) O.M.S. (1978). *Promoción y Desarrollo de la Medicina Tradicional*. Informe Técnico N° 622. Ginebra.
- (139) NARANJO P (198.). *Farmacología Médica* (libro) Cap 95: Farmacología y Medicina Tradicional. Pag. 848-885.

La Nueva Medicina Dr. HAMER

Seminario en Barcelona para profesionales sanitarios:

18 y 19 de marzo



INSTITUTO COSMOBIÓTICO
DE ESPAÑA

Muntaner 438, 3-
08006 Barcelona

Tel. (93) 202 13 35 Fax: (93) 202 20 92