

Química y Farmacología del *Piper aduncum* L. ("Matico")

Olga Lock y Rosario Rojas

Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú,
Lima 32, Perú

Resumen

La presente publicación pretende resumir el conocimiento científico químico-biológico sobre el *Piper aduncum* L., y sus especies sinónimas, *P. angustifolium* y *P. elongatum*. Se han logrado aislar e identificar más de 50 compuestos en dichas especies, los cuales pueden ser agrupados en cromenos, fenilpropanoides, derivados de ácido benzoico y flavonoides. Se presenta una discusión de las actividades biológicas encontradas para los extractos crudos y los compuestos aislados de ellos.

Abstract

This review article covers the present knowledge on the chemistry and biological activities of *Piper aduncum* and its synonyms *P. angustifolium* and *P. elongatum*. More than 50 compounds have been isolated from these species, which can be grouped as chromenes, phenylpropanoids, benzoic acid derivatives and flavonoids. The biological activities of the crude extracts, and the compounds isolated from them, are discussed.

Palabras claves: *Piper aduncum*, matico, antimicrobiano, *Piper angustifolium*, *Piper elongatum*

Introducción

El género *Piper* (Piperaceae) cuenta con 2000 especies de las cuales alrededor de 500 se reportan para el país; una de ellas es el *Piper aduncum* L.¹

El *P. aduncum* es una planta nativa del Perú que también crece en los valles interandinos de Bolivia, Chile, Ecuador,

Colombia, México y en el Asia. Es un arbusto perenne de hasta 5 m de alto, que crece en forma silvestre o domesticada en la costa sierra y selva del Perú, hasta los 3000 msnm. En la medicina tradicional Peruana, a esta planta se le conoce como "matico", "hierba del soldado" o "cordoncillo" y se usa como decocción para la desinfección externa de heridas. Otros usos son como cicatrizante, anticancerígeno, antidiarreico, antivenéreo y para el tratamiento de resfriados, bronquitis, herpes, úlceras estomacales y estreñimiento.²⁻⁴

Las heridas, llagas o úlceras de la piel son tratadas como emplasto de hojas de matico o con una infusión concentrada de ellas. En su libro sobre plantas medicinales, Cabieses⁵ refiere sobre el *P. aduncum*: "...cuando Francisco Pizarro se estaba instalando en el Perú, uno de sus soldados presentaba una llaga rebelde en la pierna ocasionada por un flechazo que había recibido en Panamá. La dolorosa y mal oliente llaga no sanaba con ningún remedio de los que habían recomendado los barberos-cirujanos recomendados del conquistador y ya el pobre soldado sufría largos meses con la malhadada lesión. Dicen que al pasar por un poblado indígena, un curandero local prometió curarlo. Arrancó unas cuantas hojas de un arbusto cercano, hizo una papilla, la puso en la llaga y pocos días más tarde el soldado estaba sano. El soldado se llamaba **Matico** y de ahí el nombre con que se le conoce a la "hierba del soldado"."

Se ha logrado comprobar, en modelos *in vitro*, que los extractos crudos de *P. aduncum* poseen actividad antibacteriana, antifúngica, antiviral, citotóxica y parasiticida. Los diversos estudios fitoquímicos reportan que el *P. aduncum* contiene una gran variedad de metabolitos secundarios que se pueden agrupar en fenilpropanoides, derivados de ácido benzoico, cromenos y flavonoides.

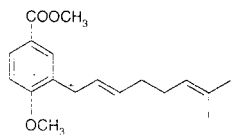
La presente publicación pretende resumir los estudios químicos y farmacológicos reportados a la fecha en las revistas

Dirección e-mail: olock@pucp.edu.pe, rrojasd@pucp.edu.pe

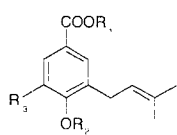
científicas sobre *Piper aduncum*, así como los realizados sobre sus sinonimias, el *P. angustifolium* R & P y el *P. elongatum* Vahl, esperando así brindar un aporte para su mejor conocimiento y aprovechamiento.

Constituyentes químicos

Orjala et al.⁶ estudiaron las hojas de *P. aduncum*, logrando aislar los nuevos compuestos: 3-geranil-4-metoxibenzoato de metilo (1), 3,5-bis(3-metil-2-butenil)-4-hidroxibenzoato de 1-(1-metiletil)-4-metil-3-ciclohexenilo (2), 3,5-bis(3-metil-2-butenil)-4-metoxibenzoato de 1-(1-metiletil)-4-metil-3-ciclohexenilo (3), 3,5-bis(3-metil-2-butenil)-4-metoxibenzoato de metilo (4), ácido 4-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-5-(3-metil-2-butenil)-benzoico (5), ácido 3,5-bis(3-metil-2-butenil)-4-metoxibenzoico (6), ácido 4-hidroxi-3,5-bis(3-metil-2-butenil)-benzoico (ácido nervogénico, 7), 4-hidroxi-3,5-bis(3-metil-2-butenil)-benzoato de metilo (8), 4-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-benzoato de metilo (9); así como los conocidos dillapiol (10); miristicina (11); humuleno (12); epóxido de cariofileno y epóxido de humuleno.



1



4

R₁

R₂

R₃

CH₃

CH₃

CH₂

5

H

H

C

6

H

CH₃

CH₂

7

H

H

CH₂

8

CH₃

H

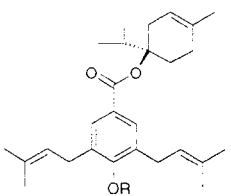
CH₂

9

CH₃

H

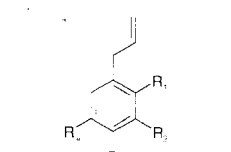
H



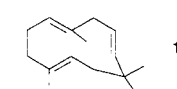
OR

2 R = H

3 R = CH₃

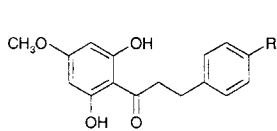


10 OCH₃ OCH₃ O-CH₂-O
11 H OCH₃ O-CH₂-O

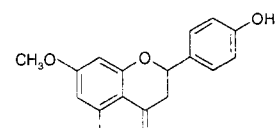


12

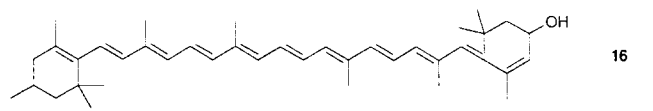
compuestos: 2',6'-dihidroxi-4'-metoxidihidrochalcona (13); 2',6',4-trihidroxi-4'-metoxidihidrochalcona (asebogenina, 14); sakuranetina (15); el metil éster del ácido anodendroico; luteína (16) y las nuevas dihidrochalconas piperaduncinas A (17); B (18) y C (19).



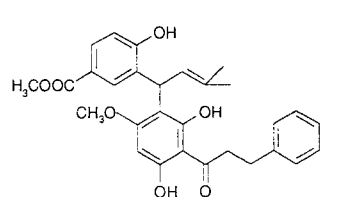
13 R = H
14 R = OH



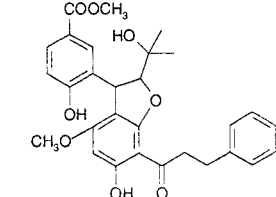
15



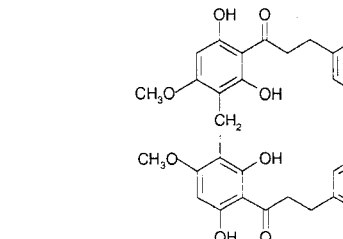
16



17



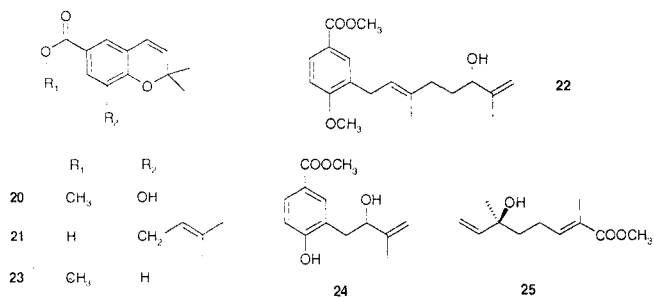
18



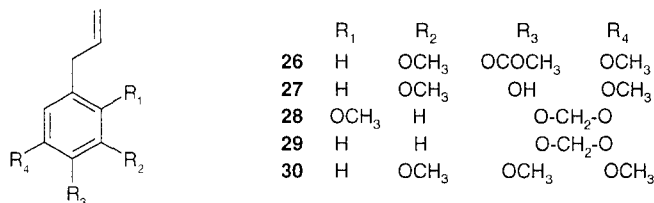
19

Así mismo, se han aislado dos nuevos derivados del cromeno, el 8-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (20) y el ácido 2,2-dimetil-8-(3-metil-2-butenil)-2H-cromeno-6-carboxílico (21); y un nuevo derivado prenilado del ácido benzoico, el 3-(6-hidroxi-3,7-dimetil-2,7-octadienil)-4-metoxibenzoato de metilo (22), en adición a los conocidos 2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (23), 3-(2-hidroxi-3-metil-2-butenil)-4-hidroxibenzoato de metilo (24), (6S)-2-trans-6-hidroxi-2,6-dimetil-2,7-octadienoato de metilo (25), estigmasterol y piperitona. Todos estos estudios, realizados por Orjala et al., fueron hechos en hojas colectadas en Papua Nueva Guinea.⁸ Los compuestos 23 y 24 habían sido aislados previamente del *Piper hostmannium* colectado en Manaos, Brasil.⁹

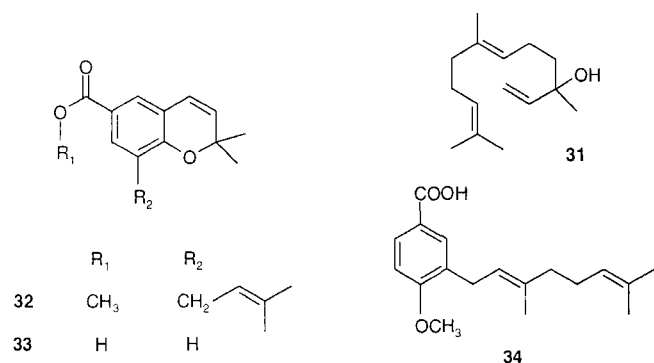
Continuando con la investigación de las hojas de *P. aduncum*, Orjala et al.⁷ lograron aislar además los siguientes



Las hojas de *P. aduncum* colectadas en India fueron estudiadas por Parmar et al.¹⁰ quienes reportaron el 2-acetoxi-1,3-dimetoxi-5-(2-propenil) benceno (**26**) como un nuevo compuesto y el 2,6-dimetoxi-4-(2-propenil) fenol (**27**), el que fue aislado por primera vez del género *Piper*; además de **10**, **11** y **13** y de 5-metoxi-6-(2-propenil)-1,3-benzodioxo (**28**), 5-(2-propenil)-1,3-benzodioxo (safrol, **29**) y 1,2,3-trimetoxi-5-(2-propenil)-benceno (elemicina, **30**).

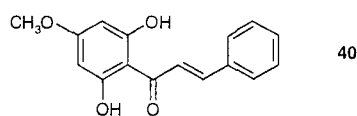
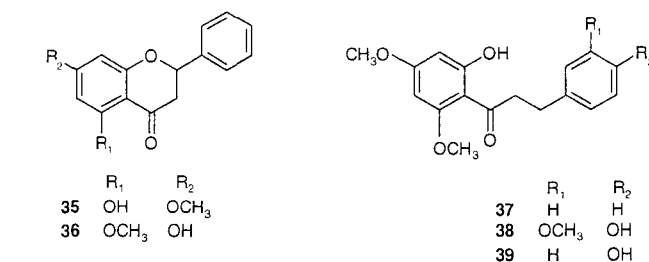


En 1999, Baldoqui et al.¹¹ investigaron las hojas del matico colectadas en Brasil, logrando aislar los compuestos conocidos **15**, **20**, **23**, nerolidol (**31**), 2,2-dimetil-8-(3'-metil-2'-butenil)-2*H*-1-cromeno-6-carboxilato de metilo (**32**); y dos nuevos productos naturales, los ácidos 2,2-dimetil-2*H*-1-cromeno-6-carboxílico (**33**) y 3-geranil-4-metoxibenzoico (**34**).

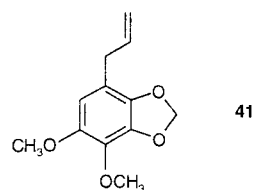


Del aceite esencial de las hojas de *P. aduncum* colectadas en Cuba, Pino et al. determinaron al menos 66 compuestos, entre los cuales destaca el dillapiol (**10**), que se encuentra en una concentración del 82.2%.¹²

El compuesto **32** ya había sido aislado previamente por Moreira et al.¹³ del tallo y reportado como un nuevo compuesto. Estos investigadores reportaron además los flavonoides ya conocidos 5-hidroxi-7-metoxiflavona (**35**), 7-hidroxi-5-metoxiflavona (**36**); las dihidrochalconas **13**, 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxidihidrochalcona (**37**), 2',4-dihidroxi-4',6',3-trimetoxidihidrochalcona (**38**), 2',4-dihidroxi-4',6'-dimetoxidihidrochalcona (**39**); la 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona (**40**); además de una mezcla de sitosterol y estigmasterol, y de mono- y sesquiterpenos.



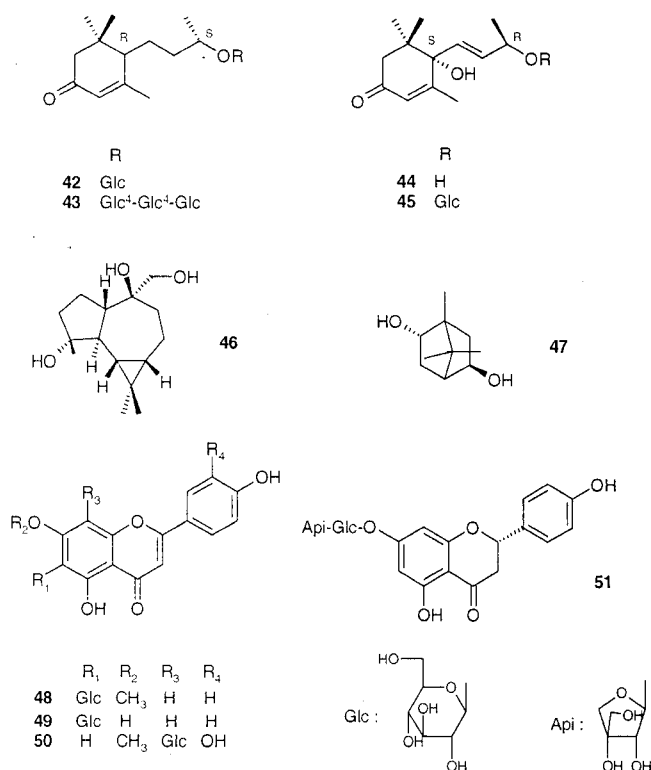
Moreira et al.¹³ también aislaron los compuestos **37-39** de los frutos de *P. aduncum* colectados en Brasil. Por otro lado, en los frutos colectados en Jamaica, Burke et al.¹⁴ reportaron los compuestos **6**, **13**, **35** y el 1-alil-2,3-(metilendioxi)-4,5-dimetoxibenceno (**41**).



Torres-Santos et al.¹⁵ reportaron la presencia del compuesto en las inflorescencias de *P. aduncum*.

Se reconocen 2 especies sinónimas del *Piper aduncum*, ellas son el *Piper angustifolium* R & P y el *Piper elongatum* Vahl. Tirillini et al. estudiaron el contenido del aceite esencial de las hojas del *P. angustifolium*, el cual fue analizado por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, obteniendo como resultado que los componentes principales son el canfor y el canfeno en concentraciones relativas de 25,3% y 22,4%, respectivamente.¹⁶

Masuoka et al.¹⁷⁻¹⁹ estudiaron las partes aéreas del *P. elongatum*, habiendo encontrado los compuestos **7**, **13**, **14**, **21** y **34** (reportados previamente para el *P. aduncum*), así como los compuestos pipelósido A (**42**), bizantionósido B (**43**), vomifoliol (**44**), (6*S*, 9*R*)-roseosido (**45**), pipelol A (**46**), angelicoidenol (**47**), swertisina (**48**), isovitexina (**49**), isoswertiajaponina (**50**), pirróside B (**51**) y el ácido 3-geranil-4-hidroxibenzoico (**52**). Por otro lado, Hermoso et al.²⁰ aislaron de las partes aéreas de *P. elongatum* colectadas en Perú las dihidrochalconas **13** y **14**, las cuales ya habían sido previamente encontradas por Orjala et al.⁷ en las hojas de *P. aduncum*.



Actividades biológicas

De los extractos crudos

El extracto crudo de las hojas de *P. aduncum* posee actividad antiviral contra el virus de la polio²¹, antibacteriana²²⁻²⁴ y antifúngica²³⁻²⁴. Sin embargo, Caceres et al.²⁵ no encontraron actividad anti-*Candida albicans* para el extracto crudo de hojas provenientes de Guatemala.

El extracto metanólico de las hojas y raíces del *P. aduncum* posee actividad contra las larvas de *Aedes aegypti*. Una

concentración del extracto de 500 µg/mL produce una mortalidad de 100%. No se determinó la LC₅₀ (Concentración Letal Media) del extracto.²⁶

El aceite esencial de *P. aduncum* del Brasil, a una concentración de 20 mg/mL, es activo contra los microorganismos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Cryptococcus neoformans* y *Saccharomyces cerevisiae*.²⁷

Por otro lado, el aceite esencial de *P. angustifolium* del Perú mostró actividad bacteriostática y fungistática moderada. La concentración inhibitoria mínima de este aceite contra el *Trichophyton mentagrophytes* fue de 10 µg/mL, de 30 µg/mL contra la *Pseudomonas aeruginosa*, de 50 µg/mL contra la *C. albicans* y el *C. neoformans* y de 100 µg/mL contra el *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* y la *E. coli*.¹⁶

Desmarchelier et al.²⁸ usaron el test de *Artemia salina* para detectar una moderada actividad tóxica de los extractos de las hojas de *P. angustifolium* colectadas en Perú. En dicho test, los extractos metanólico y diclorometánico mostraron una concentración letal media de 719 y 220 µg/mL, respectivamente.

El extracto crudo (ya sea utilizando etanol, acetato de etilo o éter de petróleo) de hojas de *P. elongatum* colectadas en Bolivia, a una concentración de 100 µg/mL no mostró actividad *in vitro* contra *Leishmania braziliensis*, *L. donovani* ni contra diferentes cepas de *Trypanosoma cruzi*.²⁹

Freixa et al.³⁰ encontraron que el extracto diclorometánico de hojas de *P. elongatum* colectadas en Perú es activo (5 mg extracto/disco) contra los hongos *Microsporum gypseum* y *T. mentagrophytes*.

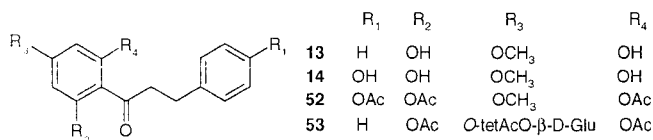
De los compuestos aislados

Okunade et al.²⁴ hicieron un estudio de aislamiento guiado por bioensayo del extracto crudo de hojas de *P. aduncum* y encontraron que los compuestos responsables de la actividad antimicrobiana son el **6**, **7**, **21** y **37**. Dichos compuestos son moderadamente activos contra las bacterias *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium intracellulare* y contra los hongos *C. albicans* y *Cryptococcus neoformans*.

Orjala et al., trabajando con *P. aduncum*, encontraron que los compuestos **4**, **7**, **10** y **14** poseen una potente actividad moluscicida contra la *Biomphalaria glabrata*, el vector de la schistosomiasis; mientras que **2**, **5-7**, **9**, **13**, **14** y **18** tienen una significativa actividad antibacteriana *in vitro* contra el *B. subtilis*, el *Micrococcus luteus* y la *E. coli*.^{6,7} Además, los metabolitos **15**, **17** y **18** tienen actividad citotóxica moderada contra las células KB.⁷

Torres-Santos et al.^{15,31} descubrieron que la 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona (**40**), aislada del *P. aduncum*, es un potente leishmanicida. Dicho compuesto tiene actividad contra promastigotes y amastigotes intracelulares de *Leishmania amazonensis*, a una dosis efectiva media de 0,5 y 24 µg/mL, respectivamente. El mecanismo de acción de este compuesto aún es desconocido, pero se observó que su efecto es directo contra el parásito intracelular, sin afectar al macrófago aún a concentraciones tan altas como 80 µg/mL.

Por otro lado, Hermoso et al. hicieron estudios de aislamiento guiado por bioensayo sobre las partes aéreas de *P. elongatum* colectadas en Perú, obteniendo como resultado que las dihidrochalconas **13** y **14** poseen una potente actividad *in vitro* contra los promastigotes de *Leishmania braziliensis*, *L. tropica* y *L. infantum*, pero a concentraciones que son tóxicas para el macrófago. Un estudio de relación entre estructura química y actividad biológica reveló que los derivados **52** y **53** son leishmanicidas más potentes y menos tóxicos que **13** y **14**.²⁰



Masuoka et al.¹⁹ evaluaron diversas actividades *in vitro* de los metabolitos secundarios aislados de *P. elongatum*, encontrando que los compuestos **13**, **14**, **50** y **52** poseen actividad antioxidante e inhiben la activación de la

hialuronidasa, mientras que el metabolito **14** es un potente inhibidor de la tirosinasa.

Conclusiones

De los estudios químicos en *P. aduncum* (*sin. P. angustifolium* y *P. elongatum*); los investigadores han logrado aislar alrededor de 45 componentes en hojas y 10 en frutos, de los cuales el 50% corresponden a nuevas estructuras. Ellas corresponden principalmente a estructuras tipo fenilpropanoides, cromenos, ácidos benzoicos y benzoatos de metilo sustituidos, así como flavonoides (chalconas y flavanonas).

Por otro lado, del aceite esencial de hojas se reporta dos estudios hechos por GC-EM, uno en *P. aduncum* y otro en *P. angustifolium*, en los que se reporta una composición química completamente diferente, con 66 componentes en el primero en el que destaca el dillapiol con 82,2% y 18 en el segundo con canfor y canfeno como mayoritarios con 25,3% y 22,4%, respectivamente, lo cual hace pensar que la variabilidad química podría deberse a que no son realmente sinonimias, a menos que el habitat haga cambiar completamente su composición.

Las actividades biológicas más importantes encontradas para el matico son la antimicrobiana y la antiparasitaria. Los compuestos responsables de la actividad antibacteriana y antifúngica son de naturaleza química variada (derivados de ácido benzoico, fenilpropanoides, cromenos y chalconas). Mientras que la potente actividad contra diferentes especies del parásito *Leishmania* se debe exclusivamente a la presencia de chalconas y dihidrochalconas. La 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona (**40**) es mucho más potente y menos tóxica que la 2',6'-dihidroxi-4'-metoxidihidrochalcona (**13**). Se han realizado estudios de estructura química versus actividad biológica en dihidrochalconas, los cuales han permitido obtener derivados metoxilados o acetilados con mayor actividad anti-*Leishmania* y menor toxicidad contra células de macrófago.

Referencias

1. Soukup, J. *Nombres Vulgares de la Flora Peruana*. Ed. Salesianos, Lima. 1987. p. 325-326.
2. Brack, A. *Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú*. PNUD – Centro de Estudios Bartolomé de las Casas, Cusco. 1999. 550 pp
3. Burgos Macedo, J.C., Gibaja Oviedo, S. *Bol. Soc. Quím. Per.* **1987**, *53*, 228-232.
4. Palacios, J. *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. CONCYTEC, Lima, Perú. 1993. pp. 64-66.
5. Cabieses, F. *Ayer y Hoy. Plantas Medicinales*. Ed. Universidad Científica del Sur. Lima, Perú. 2003. pp. 98-99.
6. Orjala, J., Erdelmeier, C.A., Wright, A.D., Rali, T., Sticher, O. *Planta Med.* **1993**, *59*, 546-551.
7. Orjala, J., Wright, A.D., Behrends, H., Folkers, G., Sticher, O., Ruegger, H., Rali, T. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 18-26.
8. Orjala, J., Erdelmeier, C.A., Wright, A.D., Rali, T., Sticher, O. *Phytochem.* **1993**, *34*, 813-818.
9. Diaz, P.P., Arias, T., Nathan, P.J. *Phytochem.* **1987**, *26*, 809-811.
10. Parmar, V.S., Jain, S.C., Gupta, S., Talwar, S., Rajwanshi, V.K., Kumar, R., Azim, A., Malhotra, S., Kumar, N., Jain, R., Sharma, N.K., Tyagi, O.D., Lavrie, S.J., Errington, W., Howarth, O.W., Olsen, C.E., Singh, S.K., Wengel, J. *Phytochem.* **1998**, *49*, 1069-1078.
11. Baldoqui, D.C., Kato, M.J., Cavalheiro, A.J., da Silva Bolzani, V., Young, M.C.M., Furlan, M. *Phytochem.* **1999**, *51*, 899-902.
12. Pino, J.A., Marbot, R., Bello, A., Urquiola, A. *J. Essent. Oil Res.* **2004**, *16*, 124-126.
13. Moreira, D.L., Guimaraes, E.F., Kaplan, M.A.C. *Phytochem.* **1998**, *48*, 1075-1077.
14. Burke, B., Nair, M. *Phytochem.* **1986**, *25*, 1427-1430.
15. Torres-Santos, E.C., Moreira, D.L., Kaplan, M.A., Meirelles, M.N., Rossi-Bergmann, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1234-1241.
16. Tirillini, B., Rojas Velásquez, E., Pellegrino, R. *Planta Med.* **1996**, *62*, 372-373.
17. Masuoka, C., Ono, M., Ito, Y., Nohara, T. *Food Sci. Technol. Int. Tokio* **1997**, *3*, 285-289.
18. Masuoka, C., Ono, M., Ito, Y., Okawa, M., Nohara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1413-1415.
19. Masuoka, C., Ono, M., Ito, Y., Nohara, T. *Food Sci. Technol. Res.* **2003**, *9*, 197-201.
20. Hermoso, A., Jiménez, I.A., Mamani, Z.A., Bazzocchi, I.L., Pinero, J.E., Ravelo, A.G., Valladares, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3975-3980.
21. Lohézic-Le Dévéhat, F., Bakhtiar, A., Bézivin, C., Amoros, M., Boustie, J. *Fitoterapia* **2002**, *73*, 400-405.
22. Caceres, A., Menéndez, H., Mendez, E., Cohobon, E., Samayoa, B.E., Jáuregui, E., Peralta, E., Carrillo, G. *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *48*, 85-88.
23. Lentz, D.L., Clark, A.M., Hufford, C.D., Meurer-Grimes, B., Passreiter, C.M., Cordero, J., Ibrahimi, O., Okunade, A.L. *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *63*, 253-263.
24. Okunade, A.L., Hufford, C.D., Clark, A.M., Lentz, D.L. *Phytother. Res.* **1997**, *11*, 142-144.
25. Caceres, A., Jauregui, E., Herrera, D., Logemann, H. *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *33*, 277-283.
26. Pohlit, A.M., Quignard, E.L.J., Nunomura, S.M., Tadei, W.P., Hidalgo, A.F., Pinto, A.C.S., dos Santos, E.V.M., de Moraes, S.K.S., Saraiva, R.C.G., Ming, L.C., Alecrim, A.M., Ferraz, A.B., Pedroso, A.C.S., Diniz, E.V., Finney, E.K., Gomes, E.O., Dias, H.B., de Souza, K.S., de Oliveira, C.P., Don, L.C., Queiroz, M.M.A., Henrique, M.C., dos Santos, M., Lacerda Junio, O.S., Pinto, P.S., Silva, S.G., Graca, Y.R. *Acta Amazonica* **2004**, *34*, 97-105.
27. Lemos, T.L.G., Matos, F.J.A., Alencar, J.W., Craveiro, A.A., Clark, A.M., Mc Chesney, J.D. *Phytother. Res.* **1990**, *4*, 82-84.
28. Desmarchelier, C., Mongelli, E., Coussio, J., Ciccía, G. *J. Ethnopharmacol.* **1996**, *50*, 91-96.
29. Fournet, A., Barrios, A.A., Muñoz, V. *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *41*, 19-37.
30. Freixa, B., Vila, R., Vargas, L., Lozano, N., Adzet, T., Cañigueral, S. *Phytother. Res.* **1998**, *12*, 427-430.
31. Torres-Santos, E.C., Rodríguez, J.M., Moreira, D.L., Kaplan, M.A., Rossi-Bergmann, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1776-1778.