

REVISION DEL GENERO UNCARIA.
UNCARIA TOMENTOSA Y UNCARIA GUIANENSIS:
LAS "UÑA DE GATO"*

Olga Lock de Ugaz**

El término *Uncaria* hace alusión a las espinas ganchudas de la planta (del latín uncus; uñas, ganchos), por lo que estas especies son conocidas comunmente como "uña de gato".

Se reporta alrededor de 60 especies de *Uncaria* a nivel mundial, la mayoría de ellas en países asiáticos y africanos. Muchas de estas especies han sido estudiadas en el aspecto químico reportándose una serie de compuestos alcaloidales (Tabla 1) [1-11]. Los estudios han sido principalmente sobre hojas y cortezas.

Algunas son utilizadas en la medicina popular como la *U. sinensis* que se utiliza en China para el tratamiento de fiebre y varios desórdenes nerviosos [10], la *U. callophylla* usada en Tailandia para el tratamiento de varias enfermedades incluyendo hipertensión [11], la *U. longiflora* utilizada en Moluccas contra el reumatismo, para fiebre y desórdenes nerviosos y biliares, así como por su actividad antiespasmódica y sedativa [4], la *U. gambir*, que se utiliza en Malasia en lociones y pastas para quemaduras y enfermedades de la piel,

* Publicado en el Boletín de la Sociedad Química del Perú 60, 186-197 (1994).

** Pontificia Universidad Católica del Perú. Dept. de Ciencias. Sección Química.

Tabla 1. Alcaloides y otros, reportados para algunas especies de *Uncaria*

Especie, lugar, parte de la planta	alcaloides
<i>Uncaria bernaysii</i> F.v.M. Nuva Guinea, hojas	isoteropodina, pteropodina, especiofilina, uncarina F y sus N-óxidos
<i>U. longiflora</i> (Pior.) Merr sin <i>U. pteropoda</i> Borneo, hojas	isoteropodina, pteropodina, especiofilina, uncarina F, isomitrafalina, mitrafalina y sus N-óxidos
<i>U. macrophylla</i> China, hojas	corinoxina B, isorrinchofilina, rinchofilina
<i>U. attenuata</i> , <i>U. orientalis</i> , <i>U. canescens</i> , hojas	akuamigina, dihidrocoeinantefna, hirsutina, hirsutefna, mitrafalina, especiofilina, uncarinas A y B, isorrinchofilina, rinchofilina, isocorinoxefna, corinoxefna, corinoxefna B, dos isómeros de yohimbina
<i>U. thwaitesii</i> Sri Lanka, parte leñosa	ac.ursencarboxílico: ac.uncárico, ac.diecetouncárico, ac.diacetiluncárico
<i>U. elíptica</i> (R.B. ex G.Dm) Islandia, corteza	roxburghinas D y X, mitrafalina, sitoserol, ac.quinóvico, ac.acetilquinóvico
<i>U. attenuata</i> Korth Tailandia, hojas	heteroyohimbina, tetrahidroalstonina, 14β-hidroxi-3-isorauniticina
<i>U. calophylla</i> Bl. ex Korth Malasia, hojas	gambirina, dihidrocorinantefna
<i>U. sinensis</i> (Oliv.) Hovil China, ganchos y tallos	ac.isopteropódico, ac.mitrafílico, ac.rinchofílico, ac.isorrinchofílico

* Dado que algunos de estos alcaloides son estereoisoméricos ha habido mucho interés en estudiar su estereoquímica [13-16], así como su comportamiento por espectrometría de masas [16-17]

en Borneo para aliviar los dolores producidos por la ciática y el lumbago, además es conocida su utilización en preparaciones antidiarreicas y astringente por su alto contenido de taninos [9,12].

En el Perú se reporta la existencia de dos especies del género *Uncaria*, la *U. guianensis* (Aubl.) Gmel, y la *U. tomentosa* (Willd) D.C., siendo esta última la más estudiada tanto en el aspecto químico como farmacológico. Son conocidas comunmente como “uña de gato” y son utilizadas en la medicina popular para el tratamiento de cáncer, gastritis, reumatismo, artritis y ciertas enfermedades epidérmicas; su consumo en el país se ha incrementado notablemente en los últimos meses por las propiedades que se les atribuyen.

La presente publicación pretende recopilar y difundir los estudios científicos reportados a la fecha tanto de la *U. tomentosa* como la *U. guianensis*, especialmente sobre muestras colectadas en Perú.

Debe mencionarse que Phillipson y col. en su revisión sobre alcaloides de *Uncaria* [9] han reportado los resultados de sus investigaciones sobre 14 muestras de herbario (hojas) de *U. guianensis* y 2 de *U. tomentosa* colectados en diversas zonas de Bolivia, Venezuela, Guyana, Surinam, Brasil y Trinidad.

Uncaria tomentosa (Willd.) D.C.

Aspectos químicos

Wagner y col. [18] aislaron de las ramas de *U. tomentosa* 6 alcaloides oxindólicos determinados en base a sus datos espectroscópicos como isopteropodina, pteropodina, mitrafilina, isomitrafilina, rinchofilina, isorinchofilina. La muestra fue recolectada en enero 1981 y 1983 en Perú, departamento de Pasco, provincia de Oxampampa, Pozuzo. Asimismo han realizado un análisis cromatográfico por HPLC lo que permitirá diferenciar a los diferentes alcaloides, así como entre varias especies de *Uncaria* y de drogas preparadas a partir de ellas [1-6] (Fig. 1).

Otros alcaloides, N-óxido de dihidrocorinantina y N-óxido de hirsutina se reporta en [19], y en [20] se reporta uncarina F y especiofilina.

Ultimamente Laus y Keplinger [21] presentaron otros dos métodos por HPLC para la separación y determinación de 8 alcaloides de la *U. tomentosa*, estableciendo métodos de extracción de los alcaloides en condiciones suaves para evitar la interconversión de los mismos.

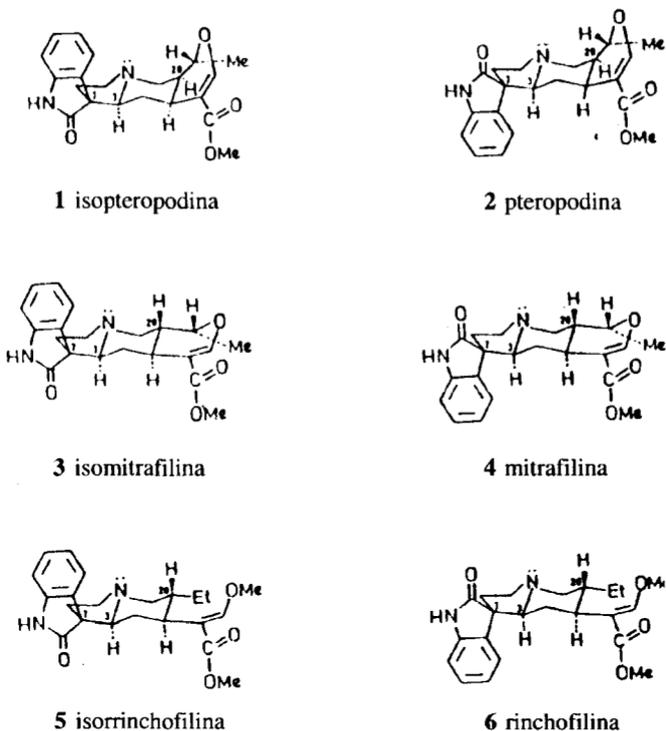


Fig. 1. Alcaloides aislados de *U. tomentosa*

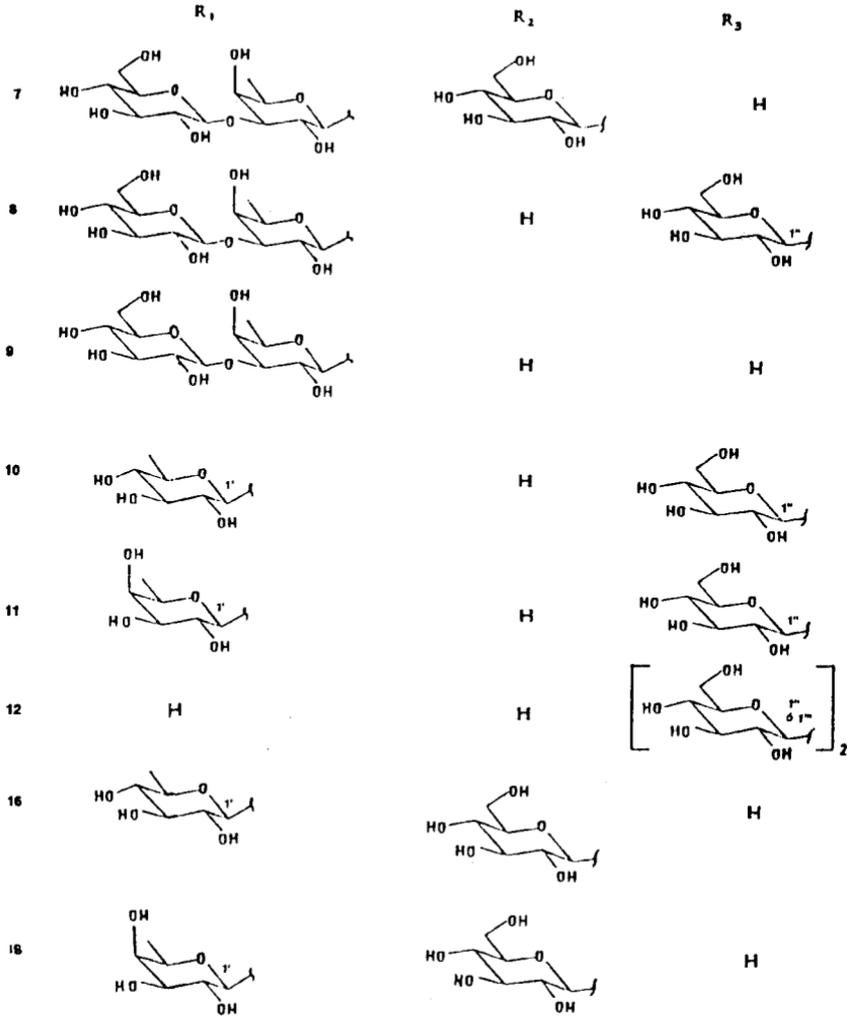
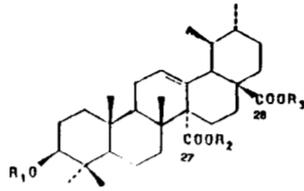
Un resumen de las propiedades de estos alcaloides se reporta en la Tabla 2 [18,22].

Dentro de sus constituyentes no alcaloidales, Aquino y col. aislaron e identificaron 6 nuevos glicósidos del ácido quinóvico con modelos de glicosidación C-3, C-28, C-3,28, ó C-3,27 **7-12** a partir de un extracto CHCl_3 : MeOH 9:1 de la corteza de *U. tomentosa*. La separación y purificación de estos compuestos fue utilizando columnas de Sephadex LH-20 seguidos por HPLC, y las estructuras determinadas por mediciones de RMN- ^1H y ^{13}C (DEPT, NOE, HETCOR, INAPT), y espectrometría de masas (fabms negativo) [23,24] (Fig. 2).

Tabla 2. Propiedades de los alcaloides aislados de *U. tomentosa* [18,22]

	Isopteropodina ó Uncarina E	Pteropodina ó Uncarina C	Isomitrafilina ó ajmalicina- oxindol A	Mitrafilina	Isorrinchofilina	Rinchofilina ó mitrinermina	Uncarina F	Especiofilina ó Uncarina D
Fórmula Molecular	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄
Peso Molecular	368.432	368.432	368.432	368.432	384.474	384.474	368.432	368.432
P. f°C	204-209 209-211	214-219 212-213	96-105	264-268 265-266	138-141 144	214-216 214	amorfo	183-184 185-186
[α] _D ^{24°C}	-85.1 (cO,554/CHCl ₃)		+14.5 (cO,758/CHCl ₃)	-4.3 (cO,758/CHCl ₃)	+7.8 (cO,420/CHCl ₃)	-15.1 (cO,551/CHCl ₃)	+85 CHCl ₃	+91 (cO,21/CHCl ₃)
UVλ _{max} MeOH, nm	208,243,283h	208,243,283h	208,243,283h	208,243,283h	208,243,283h	208,243,283h		
Actividad farmacológica atribuida	fagocitogénico	fagocitogénico	fagocitogénico	hipotensivo vaso dilatador, depresante general	fagocitogénico	antipirético hipotensivo sedativo		
Otras fuentes	Mitragyna parvifolia, Uncaria spp.	U. bernaysii, U. orientalis, U. longiflora	Mitragyna spp., Uncaria spp.	Mitragyna hirsuta, Mitragyna spp., Uncaria spp.	Uncaria y Mitragyna	U. rhinophylla, Mitragyna spp., Cephalanthus, occidentalis	Uncaria spp. Mitragyna spp.	Uncaria spp. Mitragyna spp.

	Valores de Rf				Configuración de los carbonos asimétricos			
Isopteropodina	0.73	0.48	0.83		3S, 7S, 15S, 19S, 20S			
Pteropodina	0.72	0.47	0.81		3S, 7R, 15S, 19S, 20S			
Isomitrafilina	0.71	0.47	0.80		3S, 7S, 15S, 19S, 20R			
Isorrinchofilina	0.71	0.42	0.70					
Mitrafilina	0.55	0.39	0.50		3S, 7R, 15S, 19S, 20R			
Rinchofilina	0.36	0.25	0.31					
Sistemas	CHCl ₃ :Acetona 5:4	CHCl ₃ :EtOH 95:5	EtOH: isop: NH ₃ 100:2:1					
Uncarina F					3R, 7R, 15S, 19S, 20S			
Especiofilina					3R, 7S, 15S, 19S, 20S			



Continúa

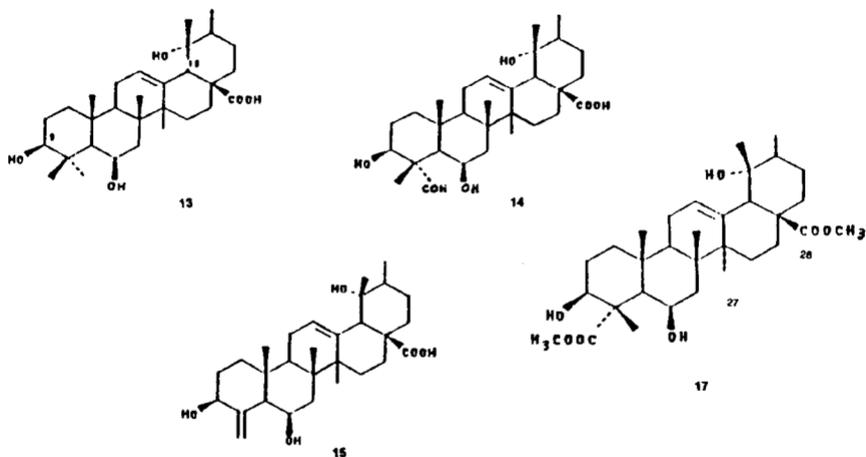


Fig. 2. Triterpenos aislados de *U. tomentosa*

Los mismos investigadores aislaron e identificaron 3 nuevos triterpenos polihidroxisilados **13-15**, para la separación utilizaron columnas de SiO_2 y HPLC-RP [25]; posteriormente reportaron otro nuevo glicósido del ácido quinóvico **16** con modelo de glicosidación C-3,27 que resultó ser el compuesto más activo en los ensayos de actividad antiinflamatoria, además de **16** aislaron un nuevo triterpeno en forma de metilester **17**, un glicósido **18**, ácidos oleanólico y ursólico y el alcaloide 5a-carboxiestricosidina [26] (Fig. 2).

Aspectos farmacológicos

Los extractos acuoso y etanólico de la *U. tomentosa* ha demostrado tener actividad citostática, contraceptiva y antiinflamatoria [27].

Wagner y col. demostraron que todos los alcaloides oxindólicos extraídos de la raíz de *U. tomentosa*, con excepción de mitrafilina y rinchofilina mostraron un pronunciado aumento de fagocitosis, determinados en ensayo *in vitro* e *in vivo* [18,28].

Stupnner y col. investigaron el efecto antiproliferativo de los alcaloides en líneas celulares leucémicas (HL-60 y U-937) aplicándolos en diferentes concentraciones, y observaron que con excepción de la mitrafilina todos los alcaloides inhibieron el crecimiento de las células HL-60 y U-937, siendo el

efecto más pronunciado el producido por la uncarina F con valores de IC_{50} (concentración para inhibir el 50% de las células leucémicas) de 21.7 y 29.0 mol/L para HL-60 y U-937 respectivamente, lo que lo convierte en una posible droga para el tratamiento de pacientes con leucemia aguda [20].

Los ensayos de actividad antiinflamatoria [26] fueron realizados por Aquino y col. en cada uno de los extractos y fracciones no alcaloidales utilizando el test del edema pedal producida por carragenina. Los extractos ensayados fueron en éter de petróleo, cloroformo, cloroformo:metanol 9:1, metanol y agua, siendo los extractos más activos el cloroformo:metanol (50 mg/kg p.o.) y agua (84 mg/kg p.o.), los que produjeron respectivamente 69.2 y 41.2% de inhibición del edema en 3 horas.

Luego realizaron el fraccionamiento del extracto cloroformo:metanol 9:1 usando columnas de Sephadex LH-20, recogiendo fracciones del I al V, siendo las más activas la I y la III que produjeron 46.8 y 37.4% de inhibición del edema también en 3 horas utilizando concentraciones de 4.2 y 2.3 mg/kg respectivamente. El aislamiento de los componentes de la fracción I condujo a los compuestos **1-6**, **16**, **18**, y ácido 5α -carboxiestricnosidina, y de III, ácido oleanólico, ácido ursólico, y derivados 23-oxo- y 23-no-24-esometileno, cada uno de ellos fue probado para la actividad antiinflamatoria resultando el más activo **16**, que causó 33% de inhibición en 3 horas en dosis de 20 mg/kg.

De los resultados, los autores concluyen que la fuerte actividad antiinflamatoria sería debida a la presencia de una combinación de compuestos o que es posible que algunos compuestos como **16** tengan una actividad antiinflamatoria intrínseca actuando los otros sinérgicamente. No creen que la actividad sea debida a compuestos minoritarios no aislados o a los compuestos aislados en dosis altas.

La posible actividad antiviral de los compuestos aislados también fue analizada [24] contra dos virus RNA (vesicular stomatitis virus VSV y rinovirus tipo 1B, HRB1B), resultando que tienen efecto inhibitorio contra la infección de VSV, pero en concentraciones relativamente altas con respecto a la dosis tóxica; aunque se puede precisar que la actividad es mejor en aquellos que tienen libre el $-CO_2H$ en C-27. Los ensayos contra la infección rinovirus tipo 1B mostraron que todos estos ácidos quinóvicos y sus glicósidos eran inactivos.

Rizzy y col. [29] realizaron un estudio para determinar la actividad antimutagénica de la corteza de *U. tomentosa* colectada en Cusco utilizando

5 extractos (éter de petróleo, cloroformo, cloroformo:metanol 9:1, metanol y agua) y 6 diferentes fracciones del extracto cloroformo:metanol, tanto en experimento *in vitro* como *in vivo*. Se utilizó el test Salmonella/microsoma mamalia, con y sin activación metabólica en tipos de *S. typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538), de acuerdo al método propuesto por AMES. Se determinó que todos los extractos y fracciones ensayados mostraron efecto no mutagénico en diferentes strains de *S. typhimurium* con y sin activación metabólica; sin embargo, sí mostraron efecto antimutagénico *in vivo* contra fotomutagenesis inducido por 8-metoxipsoraleno mas irradiación UVA en *S. typhimurium* TA 102; se atribuye este resultado a la propiedad antioxidante que tendrían los componentes de la corteza.

Senatore y col. [30] realizaron ensayos sobre la fracción esteroidal de *U. tomentosa* colectada en Loreto determinando la presencia de β -sitosterol (60%), estigmaterol y campesterol. Esta fracción esteroidal fue sometida a ensayos preliminares habiéndose determinado una moderada actividad antiinflamatoria que los autores atribuyen a la presencia notable del β -sitosterol.

De los ensayos clínicos podemos mencionar los realizados por Gotuzzo y col. [31] quienes desarrollaron un protocolo para evaluar la eficacia y toxicidad de la *U. tomentosa* en el tratamiento de pacientes con infección VIH, el tratamiento se está realizando con 28 pacientes. La investigación aún no concluye.

Ruiz y col. [32] hicieron ensayos sobre 135 perros y 53 gatos durante 4 años utilizando *U. tomentosa* como antiinflamatorio, para reducir el dolor por osteoartritis en animales geriátricos, inflamación de la piel por reacciones alérgicas y para el tratamiento de tumores y parvovirus, obteniendo buenos resultados en todos los casos.

Uncaria guianensis (Aubl.) Gmel.

En lo que se refiere a la investigación en *U. guianensis* con muestras de otros países y como se mencionó en la Introducción, Phillipson y col. la realizaron sobre 14 muestras de hojas, de herbario [9], mostrando la presencia de diversos alcaloides a excepción de una de las muestras en la que los únicos alcaloides presentes fueron la mitrafilina y su N-óxido. Las muestras de herbario fueron colectadas en diferentes épocas, Bolivia (1972), Venezuela (1956), Guyana (1938), Surinam (1911, 1916, 1917, 1922), Brasil (1910, 1958, 1967), de otras tres no se precisa la fecha.

Los mismos autores en otra publicación reportan el alcaloide angustina en las hojas, flores y tallos de *U. guianensis* del Matto Grosso, Brasil [33], así como en la *U. bernaysia*.

Las hojas de *U. guianensis* fueron estudiadas también por Raymond-Hamet quien estableció la presencia de rincofilina [34].

En 1976 [35], se reportó de una muestra "llamada uña de gato, clasificada como del género *Uncaria*" pero sin precisar la especie, el aislamiento y caracterización de 5 alcaloides identificados como pteropodina, isopteropodina, especiofilina, uncarina F e isomitrafalina, así como 4 procianidinas diméricas A₁, B₁, B₂, B₄, como parte de los constituyentes fenólicos de la planta. Se reporta que la muestra ha sido colectada en Chanchamayo.

De los estudios iniciados en 1982 en la Pontificia Univeridad Católica del Perú, la autora de esta Revisión y col. [36] reportamos en 1988 el aislamiento y caracterización de mitrafalina de las hojas de *U. guianensis* recoletada en el departamento de San Martín a 450 msnm. La determinación estructural fue en base a datos espectroscópicos, a valores de dicroismo circular y de punto de fusión, 262-263°C. De la corteza del tallo reportamos la presencia de los flavonoides kaempferol y dihidrokaempferol, así como de proantocianidinas; los dos primeros fueron determinados por sus valores UV en metanol y con reactivos de desplazamiento, y el último por la presencia de absorciones características en el IR.

Asimismo, de las cortezas del tallo, aislamos 4 glicósidos del ácido quinóvico con modelos de glicosidación C-3, C-3,27, a partir del extracto acetato de etilo y por sucesivas separaciones cromatográficas con SiO₂ y HPLC en fase reversa; las estructuras fueron determinadas en base a datos espectroscópicos RMN y EM [37] como 3β-O-[β-D-glucopiranosil-(1→3)-β-D-fucopiranosil]-(27→1)-β-D-gluco-piranosil éster del ac. quinóvico, ac. 3β-O-β-D-fucopiranosido quinóvico, ac. 3β-O-β-D-quinovopiranosido quinóvico, y 3β-O-β-D-fucopiranosil-(27→1)-β-D-glucopiranosil éster del ac. quinóvico, (19-22). El glicósido **19** había sido aislado previamente de la *U. tomentosa*, el **20** de la *Guettarda platypoda*, y **21** y **22** eran compuestos por primera vez aislados (Fig. 3).

Otra muestra de *U. guianensis* colectada en el departamento de Ucayali a 150-200 msnm conocida comunmente como tambor huasca también está siendo investigada tanto química como farmacológicamente. Las cortezas del

BIBLIOGRAFIA

1. Soukup, J. (1987). **Nombres Vulgares de la Flora Peruana**. Ed. Salesianos. Lima, Perú.
2. Phillipson, J.D., Hemingway, S.R. (1973). *Phytochem.* **12**, 1481-1487.
3. Phillipson, J.D., Hemingway, S.R. (1973). *Phytochem.* **12**, 2795-2798.
4. Phillipson, J.D., Hemingway, S.R. (1973). *Phytochem.* **12**, 2791-2794.
5. Phillipson, J.D., Hemingway, S.R. (1975). *Phytochem.* **14**, 1855-1863.
6. Wimalseela, H.M., Sultanbawa, M., Wannigawa, P. (1978). *Phytochem.* **17**, 1979-1981.
7. Herath, W.H.M., Sultanbawa, M., Wannigawa, P., Cavé, A. (1979). *Phytochem.* **18**, 1385-1387.
8. Ponglux, D., Superavita, T., Versporte, R., Phillipson, D. (1980). *Phytochem.* **19**, 2013-2016.
9. Phillipson, J.D., Hemingway, S.R. (1978). *J. of Natural Products.* **41**, 503-571.
10. Hong-Mei Liu, Xiao-Zhang Feng (1993). *Phytochem.* **33**, 707-710.
11. Mok, J.S.L., Chang, P., Lee, K.H., Kam, T.S., Goh, S.H. (1992). *J. of Ethnopharmacology.* **36**, 219-223.
12. Geissman, T.A. (1962). **The Chemistry of Flavonoid Compounds**. Pergamon Press.
13. Johns, S.R., Lambertson, J.A. (1966). *Tetrahedron Letters* **40**, 4883-4888.
14. Beechan, A.F., Hart, N.K., Johns, S.R., Lambertson, J.A. (1967). *Tetrahedron Letters* **11**, 991-993.
15. Poisson, J., Pousset, J.L. (1967). *Tetrahedron Letters* **20**, 1919-1923.
16. Shamma, M., Foley, K.F. (1967). *J. Org. Chem.* **32**, 4141-4143.
17. Gilbert, B., Aguayo, J., Finch, N., Taylor, I.W., Budzikiewicz, H., Wilson, J.M., Djerassi, C. (1963). *J. Am. Chem. Soc.* **20**, 1523-1527.
18. Wagner, H., Kreutzkamp, B., Jurcic, K. (1985). *Planta Médica* 419-422.
19. Hemingway, S.R., Phillipson, J.D. (1974). *J. Pharm. Pharmac.* **26**, 113.
20. Stuppner, H., Sturm, S., Geisen, G., Zillian, U., Konwalinka, G. (1993). *Planta Médica*, **59**, A-583 Supplement Issue.
21. Laus, G., Keplinger, D. (1994). *J. of Chromatography* **662**, 243-249.
22. Southon, J.W., Buckingham, J. (1989). **Dictionary of Alkaloids**. Chapman and Hall, N.Y.
23. Cerri, R., Aquino, R., de Simone, F., Pizza, C. (1988). *J. of Nat. Prod.* **51**, 257-261.
24. Aquino, R., de Simone, F., Pizza, C., Conti, C., Stein, M.L. (1989). *J. of Nat. Prod.* **52**, 679-685.

25. Aquino, R., de Simone, F., Vincieri, F., Pizza, C. (1990). *J. of Nat. Prod.* **53**, 559-564.
26. Aquino, R., de Feo, B., de Simone, F., Pizza, C., Cirino, G. (1991). *J. of Nat. Prod.* **54**, 453-459.
27. Keplinger, K. (1982). PCT Int. Appl. WO 8201.130 .
28. Keplinger, et.al. (1989) US Patent 4 844 901 E.
29. Rizzy, R., Re, F., Bianchi, A., de Feo, V., de Simone, F., Bianchi, L., Stivala, L.A. (1993). *J. of Ethnopharmacology* **38**, 63-77.
30. Senatore, A., Cataldo, A., Iacarino, F.F., Elberti, M.G. (1989). *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **LXV**, 575-580.
31. Gotuzzo, E., Rojas, R., Lock de Ugaz, O., Campos, P. (1992). Proyecto CONCYTEC-UPCH-PUCP.
32. Ruiz, H. (1994). Ponencia presentada en el Seminario Internacional Uña de Gato, Ginebra, Suiza, 30-31 de mayo.
33. Phillipson, J.D., Hemingway, S.R. (1974). *Phytochem.* **13**, 973-978.
34. Raymond-Hamet, M. (1952). *C.R. Acad. Sci. Paris* **235**, 547.
35. Montenegro de Matta, S., Delle Monache, F., Ferrari, F., Marini Bettolo, G.B. (1976) *Il Farmaco* **7**, 527-535.
36. Alvarez, C.M., Sánchez, O., Stilke, R., Lock de Ugaz, O. (1988). *Rev. de Quim. PUCP* **2**, 99-104.
37. Yépez, A.M., Lock de Ugaz, O., Alvarez, C.M., de Feo, V., Aquino, R., de Simone, F., Pizza, C. (1991). *Phytochem.* **30**, 1635-1637.
38. Callo, M., Henostroza, R., Lock de Ugaz, O. (1994). En preparación.
39. Arroyo, J., Jurupe, H., Callo, M., Lock de Ugaz, O. (1994). En preparación.