

Mesa 2

LA FARMACIA DEL AYER Y DEL HOY

USO DE PLANTAS COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA CONTRA LA MORDEDURA DE SERPIENTES

Dra. Silvia Luz Jiménez Ramírez

Profesora-Investigadora Grupo Ofidismo/escorpionismo de la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquía. Medellín (Colombia)

La única terapia científicamente validada para el tratamiento del accidente ofídico es la administración intravenosa del respectivo antiveneno; sin embargo, en nuestro país, este abordaje terapéutico presenta inconvenientes tales como; precios elevados, acceso limitado o nulo al antiveneno en las áreas rurales, inducción de reacciones adversas, dificultad para conservar la cadena de frío para algunos productos, eficacia limitada de la seroterapia para proteger contra el daño tisular local causado por los venenos y variaciones significativas entre venenos que conducen a una reducida reactividad cruzada entre los mismos y baja neutralización. Por estas razones y algunas más, se ha hecho necesaria la búsqueda de productos con capacidad inhibitoria sobre las toxinas presentes en los venenos de serpientes que puedan ser utilizadas como alternativas terapéuticas y/o coadyuvantes en el tratamiento del accidente ofídico.

En algunas regiones rurales de Colombia, el primer recurso para el tratamiento del accidente ofídico lo constituye la medicina tradicional. Por esta razón, el Programa de Ofidismo/escorpionismo realizó uno de los más grandes estudios etnobotánicos realizados en Latinoamérica, enfocado a la búsqueda de especies vegetales utilizadas por los curanderos y chamanes para el tratamiento de las mordeduras de serpientes. Como resultado del estudio, se publicó el libro "Plantas utilizadas contra mordeduras de serpientes en Antioquia y Chocó, Colombia"¹ en él que se reportaron 105 especies empleadas para tal fin. De éstas, se colectaron 77 pertenecientes a 41 familias, se identificaron y se prepararon los extractos etanólicos con los que se realizaron las pruebas. En el libro y los resultados que retornaron a las comunidades, se hizo especial énfasis en la forma de preparación de los extractos, la administración, las dosis y las especies de serpientes contra las cuales se utilizaron². Entre todas las plantas estudiadas, sobresalieron *Brownea rosademonite*, *Heliconia curtispatha*, *Bixa orellana*, *Citrus limon*, *Reanealmia alpinia* y *Trichomanes elegans*, cuyos extractos neutralizaron los efectos letal, edemático, hemorrágico, miotóxico, defibrinante, coagulante, enzimático de la fosfolipasa A₂ y proteolítico del veneno de *Bothrops asper* (mapaná)^{3,4,5} y la letalidad y miotoxicidad inducida por los venenos de *Lachesis muta* (verrugoso), *Crotalus durissus cumananensis* y *Micrurus mipartitus*⁶.

Algunas de estas plantas como *Heliconia curtispatha*, resultaron colectadas en áreas geográficas de difícil acceso, o limitadas por situaciones de orden público; y por esta razón, nuestro grupo realizó subsecuentes estudios con otras especies del mismo género, con diferente distribución geográfica, pero con mayor accesibilidad; sin embargo, los resultados demostraron mayor actividad en el extracto original obtenido en las selvas del Chocó^{7,8,9}. Contrario a esto, los extractos de corteza y hojas de *Brownea ariza* presente en el valle de Aburrá, neutralizaron adecuadamente diferentes actividades enzimáticas provocadas por el veneno de *Bothrops asper*, tal como lo hizo la especie *Brownea rosademonite*, colectada en la zona originaria del estudio¹⁰.

Posteriormente, y con el fin de proteger la flora, se decidió utilizar la biotecnología vegetal como herramienta de producción, lográndose un incremento significativo en contenido metabólico de suspensiones celulares de *Bixa orellana*^{11,12,13}, y la neutralización de los efectos asociados a los envenenamientos utilizando plántulas de *H. curtispatha* y *Reanealmia alpinia* propagadas *in vitro*¹⁴, en lugar de usar los rizomas reportados en el trabajo original² y que generaron el sacrificio de la planta. En estos estudios se demostró que los extractos mencionados inhiben en diferentes proporciones los efectos proteolítico, hemolítico y coagulante provocado por el veneno de *Bothrops asper* y que pueden reemplazar los extractos originalmente obtenidos de plantas crecidas de manera silvestre¹⁵.

Por otro lado, se conoce que algunos compuestos con actividad antioxidante inhiben uno de los componentes más importantes de los venenos de serpientes, las fosfolipasas A₂ (PLA₂s). Por lo anterior, pareciera existir una correlación entre la actividad antioxidante y la capacidad inhibitoria de extractos de plantas y/o compuestos aislados de los mismos. Partiendo de esta hipótesis nuestro grupo realizó una búsqueda sistemática de extractos con actividad antiofídica, relacionando la capacidad inhibitoria frente a la actividad de PLA₂ del veneno completo de *Bothrops asper*, y de sus PLA₂s, así como su actividad antioxidante y contenido de fenoles de los extractos. En este trabajo se evaluaron 36 extractos pertenecientes a 17 familias de plantas vasculares y briofitos, encontrándose una inhibición significativa de la actividad enzimática de PLA₂ del veneno completo de *Bothrops asper* en 11 de los 36 extractos. Adicionalmente, la actividad antioxidante de todos los extractos fue evaluada, y los resultados mostraron una correlación estadísticamente significativa entre la capacidad inhibitoria de los extractos y su actividad antioxidante. Asimismo, el contenido de compuestos fenólicos fue cuantificado en cada muestra, encontrando una correlación entre la bioactividad y la presencia de estos

compuestos, minimizando así los esfuerzos en la búsqueda de inhibidores de PLA₂s, al enfocarlos en muestras con actividad antioxidante conocida¹⁶.

Trabajos adicionales sobre el aprovechamiento de residuos agroindustriales de frutas tropicales también han sido llevados a cabo por el programa; de hecho, se ha evaluado la capacidad inhibitoria de extractos de semillas de uva, mango y naranja frente a diferentes actividades enzimáticas inducidas por venenos de las víboras *Bothrops asper* y *Porthidium nasutum*, encontrando en los dos primeros una fuente potencial de recursos promisorios¹⁷.

Para la mayoría de extractos mencionados, aún no es claro el mecanismo de acción por el cual se inhiben las toxinas presentes en el veneno; sin embargo, los ensayos realizados permiten sugerir mecanismos relacionados con la formación de complejos entre cationes utilizados como cofactores por las toxinas y los compuestos presentes en los extractos, o precipitación de los componentes proteicos del veneno por formación de macrocomplejos con los compuestos polifenólicos de los extractos.

El programa de Ofidismo/Escorpionismo continúa con los estudios adicionales con los extractos y fracciones de los mismos para obtener el o los compuestos responsables de los efectos antiofídicos, se propone realizar estudios detallados sobre los mecanismos de acción de los mismos, seguirá en la búsqueda de inhibidores de toxinas, utilizando diferentes productos de origen natural o sintético y profundizará en el diseño y desarrollo de evaluaciones preclínicas que conduzcan, en un corto plazo, a la obtención de productos que reduzcan la morbilidad, protejan los órganos diana y conduzcan a la mejora del pronóstico de pacientes que sufren un accidente ofídico en nuestro país.

Bibliografía

- Otero RR, Fonnegra RM, Jiménez SL. Plantas utilizadas contra mordeduras de serpientes en Antioquia y Chocó, Colombia. Colombia 2000. ed: Grandacolor ISBN: 9583320315 v. pags. 402.
- Otero R, Núñez V, Jiménez SL, Fonnegra R, Osorio RG, García ME, Saldarriaga M, Del Valle G, Osorio RG, Díaz A, Valderrama R, Duque A, Vélez HN. 2000a. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia: Part I: Traditional use of plants. *J Ethnopharmacol.* 71,493-504.
- Otero R, Núñez V, Jiménez SL, Fonnegra R, Osorio RG, García ME, Díaz A, 2000b. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia: part II: neutralization of lethal and enzymatic effects of *Bothrops atrox* venom. *J Ethnopharmacol.* 71,505-511.
- Otero R, Núñez V, Barona J, Fonnegra R, Jiménez SL, Osorio RG, Saldarriaga M, Díaz A. 2000c. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part III: neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. *J Ethnopharmacol.* 73,233-241.
- Núñez V, Otero R, Barona J, Saldarriaga M, Osorio RG, Fonnegra R, 2004a. Neutralization of the edema-forming, defibrinating and coagulant effects of *Bothrops asper* venom by extracts of plants used by healers in Colombia. *Braz J Med Biol Res.* 37,969-977.
- Núñez V, Otero R, Barona J, Saldarriaga M, Osorio RG, Fonnegra R, 2004b. Inhibition of the toxic effects of *Lachesis muta*, *Crotalus durissus cumanensis* and *Micrurus mipartitus* snake venoms by plant extracts. *Pharma Biol.* 42,49-54.
- Pereañez J, Jiménez S, Quintana J, Núñez V, Fernández M, Restrepo Y, 2008. Inhibición de las actividades proteolítica, coagulante y hemolítica indirecta inducida por el veneno de *Bothrops asper* por extractos etanólicos de tres especies de heliconias. *Vitae* 15:157-164.
- Estrada S, Quintana J, Jiménez S, Alarcón JC, Pereañez JA, Vargas L, 2009. Evaluación fitoquímica preliminar de *Heliconia psittacorum* y *Heliconia rostrata* y de la potencial actividad inhibitoria de algunos de los efectos del veneno de *Bothrops asper* (mapaná X.) *Vitae* 16:252-257.
- Estrada S, Jiménez SL, Alarcón JC, Vargas LJ. 2010. Application of ultrasound in the dissolution of potential antiophidian compounds from two ethanolic extracts of two species of heliconias *Ultrasonics Sonochemistry* ISSN 13504177 Elsevier, 17:756-759.
- Mack-Wen V, Rico L, Alarcón JC, Pereañez JA. 2011. Inhibición in vitro del veneno de *Bothrops asper* con extractos etanólicos de *Brownea ariza* b. (Caesalpiniaceae). *Vitae* 18:43-48.
- Jiménez S, Castaño H, Quintana JC, Ciro G, Quinchía L, Estrada S. 2008. Establecimiento de suspensiones celulares de *Bixa orellana* L. productoras de compuestos fenólicos, potencialmente antiofídicos. *Vitae* 15:70-76.
- Alarcón JC, Quinchía L, Ciro G, Jiménez SL, Díaz A. 2005. Recolección seminal intracapsular, una variable a considerar en la germinación in vitro de semillas de achiote (*Bixa orellana* L.) planta con actividad antiofídica. *VITAE* 12,2:29-35.
- Alarcón JC, Castaño H, Corrales L, Jiménez SL, Díaz A. 2006. Evaluación de algunas combinaciones de reguladores de crecimiento inductoras de callos en achiote (*Bixa orellana* L.) planta activa contra la mordedura de serpientes. *VITAE* 13,1:13-20.
- Alarcón JC, Martínez DM, Quintana JC, Jiménez SL, Díaz A, Jiménez I. 2008. Propagación in vitro de *Renalmia alpinia* (Rottb), planta con actividad antiofídica. *Vitae* 15(1):61-69
- Fernández M, Ortiz W, Pereañez JA, Martínez D. 2010. Evaluación de las propiedades antiofídicas del extracto etanólico y fracciones obtenidas de *Renalmia alpinia* (Rottb) Mass (Zingiberaceae) cultivada in vitro. *Vitae* 17:75-82.
- Pereañez JA, Lobo-Echeverri T, Rojano B, Vargas L, Fernández M, Gaviria C, Núñez N. 2010. Correlation of the inhibitory activity of phospholipase A2 snake venom and the antioxidant activity of Colombian plant extracts. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 20:910-916.
- Pereañez JA, Patiño AC, Ciro G, Vargas LJ, Vásquez J, Salazar A, Rey JP. 2009. Búsqueda de alternativas terapéuticas en residuos agroindustriales de frutas tropicales. *Vitae* 16,378-387.