

Artículo de investigación

Fitoterapia de la hepatitis viral B crónica

**LUIS HUACUJA RUIZ, ALMA LORENA LÓPEZ VELÁZQUEZ, ARTURO PANDURO,
PEDRO MONDRAGÓN, MARÍA DE LA LUZ MIRANDA BELTRÁN**

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA HEPATITIS VIRAL B CRÓNICA

La infección crónica del virus de la hepatitis B es el principal problema de salud en el mundo y su incidencia se incrementa

año con año. Se ha estimado que 350 millones de personas en el mundo son portadores crónicos del virus de la hepatitis B (HVB) y que la tercera parte de la población infectada crónicamente se espera que desarrollen progresivamente a fibrosis, cirrosis y hasta un cáncer primario hepático. La

RESUMEN

Los tratamientos farmacológicos para la hepatitis viral B crónica no han sido del todo exitosos, en general hay baja respuesta; los tratamientos son largos, producen resistencia a la droga y ocasionalmente efectos colaterales. Ante estas complicaciones, se ha puesto mucha atención al uso de plantas medicinales utilizando el extracto crudo, o compuestos aislados. Se requiere terapia intensiva, primero plantas con actividad hepatoprotectora, inmunoestimuladora y después el tratamiento con plantas antivirales que deberán ser mezclas cambiadas cada quince días para evitar la adaptación del virus a los principios activos. Varias plantas poseen efecto hepatoprotector el que es necesario para iniciar los tratamientos de la hepatitis viral B crónica; este efecto se debe a sus compuestos hidroxifenólicos al inhibir las peroxidaciones de los lípidos de la membrana celular protegiendo a los hepatocitos. El análisis químico mostró que estas plantas son cualitativamente iguales lo que coincide que sean efectivas en las enfermedades hepáticas y digestivas. El efecto antiviral se ha demostrado en diferentes plantas como las del género *Agrimonia* y *Phyllanthus* de las que tres de los 25 compuestos (nirantina, hinkoina y brevifolina) obtenidos de cuatro especies del género *Phyllanthus* suprimieron 62.0 y 32.5% la producción de los antigenos HbsAg y HbeAg respectivamente. Estos resultados parecen indicar que las actividades se producen por diferentes mecanismos moleculares.

Palabras clave: fitoterapia, hepatitis b, hidroxifenoles, hepatoprotección, virus

ABSTRACT

The pharmacological treatments for the HBV in general they have not been successful on viral activity because of its low answer, long treatments produce drug resistance and occasionally adverse effects. Due to these complications has become more attractive the use of medicinal plants using the raw extract, isolated compounds or mixtures of plants combined in precise proportions. The English proposal establishes that the treatment be effective, intensive therapy is needed, based in next three steps. First plant treatments with hepatoprotective activity; followed by immunostimulating plants and finally the antiviral plants treatment that will have to be changed and mixed every fifteen days to avoid the virus adjustment to the active principles. There are known several plants that possess hepatoprotective effect necessarily to initiate the treatments for the hepatitis B virus chronic; the plants do this effect with its hydroxiphenolic compounds on having disabled the peroxidations of the cellular membrane lipids protecting hereby of the hepatocytes damage. The chemical analysis of plants with hepatoprotective activity showed that these plants are qualitatively similar what agrees that those are effective in hepatic and digestive diseases. Three of 25 compounds (niranthin, hinokinin and brevifolin) isolated from *Phyllanthus* species suppressed 62.0%, 32.5% of both antigens HsAg, HbeAg respectively; these results seem indicate that the activities are produced by different molecular mechanisms.

Key words: phytotherapy, hepatitis b, hepatoprotection, hidroxyphenols,virus.

prevalencia de esta viremia es variable 8% en África, Asia y la región del pacífico occidental; 2-7% en el sur y este de Europa y menos del 2% en Europa occidental, Norte América y Australia. Aunque los programas de vacunación han empezado a controlar la propagación de la infección del HVB, estos programas no son del todo efectivos para el control del HVB, de tal manera que para mayor control de la hepatitis viral se utilizan los fármacos establecidos(1, 2).

El tratamiento con el interferón convencional conduce a una mayor eficacia contra la enfermedad pero a largo plazo produce resistencia a la droga y efectos adversos; el INF- α es caro y pobremente tolerado. Otra desventaja del tratamiento con INF- α es la forma de su aplicación en inyecciones.

La Lamivudina fue el primer análogo de nucleosidos/nucleótidos introducido a la clínica, los tratamientos de un año producen moderada respuesta al HBeAg de 17 a 22% seroconversion, el 50% de respuesta se obtiene después de tratamiento continuo de 5 años lo que produce 70% de resistencia a la droga(3), es efectiva y bien tolerada pero requiere tratamiento muy largo. El Adefovir y Entecavir recientemente fueron probados en los Estados Unidos, el primero resultó efectivo en pacientes HbeAg positivos y negativos el primero no es resistente en tratamientos de 2 años, pero su respuesta es baja 30% y en tratamientos de 5 años sugiere también resistencia a la droga asociada a nefrotoxicidad(4). El Entecavir es más potente que la Lamivudina en la supresión de la replicación del HVB y con mayor grado de respuesta histológica y bioquímica en pacientes HbeAg positivos y negativos. Sin embargo, parece expresar resistencia en tiempos más prolongados(5) de manera similar a Lamivudina. La Emtricitabina un nuevo agente antiviral estructuralmente semejante a la Lamivudina por lo que ambos comparten sítitos mutacionales similares. Los resultados con Emtricitabina fueron similares y significativos a los de Lamivudina (6) al mejorar la histología y la bioquímica de los pacientes. Sin embargo, debido a su semejanza estructural con Lamivudina, puede presentar también resistencia. Resultados similares se observaron con Telbivudina otro agente antiviral que se encuentra en investigación en hepatitis B crónica. Pacientes tratados con este antiviral mostraron mayor respuesta viral y bioquímica en comparación con Lamivudina. Se continúan estudios para sustentar su valor terapéutico en hepatitis viral crónica(2). Nuevos problemas han surgido al introducir a la clínica los nucleosidos/nucleótidos análogos; debido principalmente a la resistencia a la droga y al alto grado de deterioro después de descontinuar el tratamiento. La selección del tratamiento debe tomar en cuenta la edad del paciente, la comorbilidad, severidad del daño hepático y el riesgo de resistencia a la droga. Nuevos antivirales suprimen significativamente la replicación del HVB, tienen efecto sobre el cDNA en los hepatocitos y después de descontinuar el tratamiento se presenta potente reversión del virus. Con los conocimientos actuales sobre el uso de las drogas antivirales no parece factible erradicar el virus. El tratamiento será efectivo cuando se logre respuesta durable, ausencia en el suero de HbeAg, disminución significativa de HVB y DNA en el suero, normalización de ALT sin cambios histológicos en el hígado y consecuentemente fibrosis reducida(1). Los inconvenientes descritos en los tratamientos farmacológicos con los medicamentos antivirales, sugieren el abordaje de otras alternativas con el objeto de

lograr eficacia persistente, seguridad y aceptabilidad de los tratamientos. Sería recomendable utilizar combinaciones de los antivirales y tal vez se logre establecer una mezcla más efectiva y segura.

FITOTERAPIA PARA LA HEPATITIS VIRAL B CRÓNICA

Ante las complicaciones de los tratamientos farmacológicos contra el HVB mucha atención ha sido puesta al uso de plantas medicinales como principal recurso de la Medicina Alternativa Complementaria. En este sentido la medicina tradicional china ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de esta viremia. Sin embargo, las investigaciones realizadas aun carecen de suficientes estudios químicos y farmacológicos para sustentar plenamente los tratamientos. No obstante, con esta alternativa se están logrando valiosos resultados(7,8,9,10,11,12). La utilización de plantas en los tratamientos de las enfermedades se practica con el extracto total o compuestos aislados de una planta, o compuestos obtenidos de mezclas de plantas combinadas en proporciones adecuadas. El uso de las plantas medicinales en los tratamientos de la hepatitis viral B crónica se realiza en base a las siguientes modalidades: 1. Protocolo Inglés de los médicos herbalistas, 2. Monofitoterapias que consisten en el uso de plantas en forma individual, 3. Polifitoterapias combinaciones de plantas para elaborar mezclas con plantas seleccionadas.

El protocolo inglés establece que, para que el tratamiento sea eficaz; se requiere terapia intensiva de larga duración con plantas medicinales, vitaminas y suplementos; cambios de dieta y estilo de vida, este protocolo se aplica en tres fases: Primera, tratamiento con plantas con efecto hepatoprotector. Segunda, tratamiento con plantas inmunoestimuladoras y tercera, tratamiento con plantas antivirales. Ningún tratamiento para hepatitis viral crónica ya sea B o C puede ser completo sin la invaluable ayuda de vitaminas (E, C, β -caroteno y complejo B) y suplementos minerales (magnesio, calcio, zinc y selenio(13), además compuestos hidroxifenólicos antioxidantes (cynarina, ácido rosmarinico, querctina, catequina y terpenos)(14); son ingredientes muy específicos para detoxificar, ayudar a la función hepática y alimentaria(15,16,17), reparar tejidos dañados, y estimular al sistema inmune(18).

El protocolo Inglés establece que en la herbolaria médica cada caso es considerado diferente, los tratamientos deben aplicarse con base a las razones específicas de cada paciente dependiendo de las señales y síntomas, del porcentaje total de daño al hígado y de la fortaleza del paciente. Se han descrito muchas plantas para la primera fase del tratamiento de la hepatitis viral B.

Efecto hepatoprotector

Este efecto se define como: la respuesta a una amenaza a la homeostasis del funcionamiento y metabolismo del hígado ocasionada por un agente estresor que puede ser biológico: bacterias, virus, químico, tóxico, genobioticos o estrés psicosocial que activan mecanismos peroxidativos en las membranas celulares produciéndose radicales libres muy reactivos con proteínas y DNA formando aductos muy estables alterando el papel bioquímico y biológico de estas biomoleculas.

PLANTAS PROPUESTAS POR EL PROTOCOLO INGLÉS Y ALGUNAS QUE UTILIZA LA MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA CON ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA

Protocolo inglés	Medicina mexicana
<i>Cardo marianum</i> (leche de cardo)	<i>Cinara scolymus</i> (alcachofa)
<i>Curcuma longa</i> (curcuma)	<i>Rosmarinus officinalis</i> (romero)
<i>Ganoderma lucidum</i> (ganoderma)	<i>Tecoma stans</i> (tronadora)
<i>Picrorrhiza kurroa</i> (picorrhiza)	<i>Equisetum hyemale</i> (cola de caballo)
<i>Taraxacum officinalis</i> (diente de león)	<i>Bidens odorata</i> (aceitilla)
<i>Cichorium intybus</i> (chicoria)	<i>Linus isusatissimum</i> (linaza)
<i>Chionanthus virginicus</i> (arbol cairel)	<i>Peamus boldus</i> (boldo)
<i>Chicione gabra</i> (ungüento fragante)	
<i>Cnicus benedictus</i> (cardo benedicto)	
<i>Beta vulgaris</i> (remolacha)	

Plantas con actividad inmunomoduladora reportadas por el protocolo inglés

Estas plantas funcionan para mantener o incrementar la función del sistema inmunológico principal defensa del organismo para crear una resistencia a la infección crónica del virus.

Ganoderma Lucidum (ganoderma)
Lentinula edodes(shiitake)
Astragalus membranaceus (astragalus)
Hydrocotile asiática(gotu kola)
Glycyrrhiza glabra(regalis)
Eleutherococcus senticosus (ginseng siberiano)
Withania somnifera(ashwaganida)
Grifolia frondosa(maitake)
Cordiceps sinensis(cordyceps)

Plantas antivirales

En la herbolaria los virus son normalmente controlados por medio del sistema inmune. Tomar plantas para los tratamientos contra el HVB tendrá efecto moderador, por lo que las fórmulas antivirales recomendadas deberán ser mezclas con las siguientes plantas que serán rotadas cada 10 a 15 días para prevenir la adaptación del virus a los principios activos.

Rosmarinus officinalis (romero)
Ocimum sanctum (albahaca)
Hyssopus officinalis (hisopo)
Hypericum perforatum (cordón de san Francisco)
Tuja occidentalis (tuya)
Melisa officinalis (balsamo de limón)
Glycyrrhiza glabra (regalis)
Calendula officinalis (calendula)
Glechoma hederacea (hiedra de suelo)
Sambucus nigra (baya de sauce)
Origanum vulgare (oregano).

ASPECTOS MOLECULARES DEL DAÑO HEPÁTICO Y DE ALGUNAS PLANTAS HEPATOPROTECTORAS

El daño hepatocelular se inicia con el reclutamiento de células inflamatorias y la activación de las células de Kupffer y de las células estelares las que amplifican la respuesta inflamatoria(19).

En esta primera fase se incluye al receptor pro-apoptótico Fas, la acumulación de especies reactivas de oxígeno ROS (Reactive Oxygen Species) y la liberación de interleucinas proinflamatorias (IL-β1, IL-6), el factor en necrosis tumoral (TNF-α y TGF-β) y citocinas antiinflamatorias (IL-10) y acumulación de ROS producidos por el citocromo P450. La superóxido dismutasa disminuye y consecuentemente aumenta la acumulación del anión superóxido(17). Si el daño persiste, las células estelares activadas emigran y proliferan en el sitio de tejido dañado (20) como consecuencia ocurre una marcada secreción de proteínas de la matriz extracelular principalmente acumulación exagerada de colágena(21).

Es necesario realizar estudios químicos y farmacológicos con las plantas que con mucha frecuencia utilizan los pacientes que padecen enfermedades del hígado y gastrointestinales con el objeto de procurar entender los mecanismos moleculares involucrados en la actividad de las plantas potencialmente útiles para elaborar fitomedicamentos que sean seguros, efectivos y con calidad para su aplicación clínica. En la actualidad contamos con información suficiente de las plantas que poseen efecto hepatoprotector (necesario para iniciar los tratamientos de la hepatitis viral B crónica (HVB)) que se caracterizan por su contenido de compuestos hidroxifenólicos cuyos grupos hidroxilos estructuralmente se encuentran deficientes de electrones lo que favorece su reacción con especies muy reactivas ricas en oxígeno (ROS) que se producen por el estrés bioquímico asociado al daño hepático. Por lo que estos hidroxifenoles inhiben los procesos peroxidativos que ocurren en los lípidos de las membranas protegiendo de esta manera del daño a las células. Estos procesos producen malondialdehido y 4-hidroxialquenal, sustancias muy tóxicas que reaccionan fácilmente con sulfhidrilos de la cisteína o con aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina) de las proteínas o con nucleótidos del ADN formando aductos muy estables modificando el significado biológico de estas moléculas lo que conduce a la muerte celular.

Algunas plantas seleccionadas por su actividad hepatoprotectora son: *Cynara scolymus* (alcachofa), *Rosmarinus officinalis* (romero), *Peumus boldus*(boldo), *Equisetum hyemale*(cola de caballo); *Tecoma stans*(tronadora) y *Bidens odorata* (aceitilla). Estas plantas se caracterizan por su alto contenido de compuesto hidroxifenólicos como el ácido

TABLA I. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS PLANTAS INVOLUCRADAS EN EL ESTUDIO.

Plantas	REND (%)	Pruebas fitoquímicas				Total
		A.S.	Carb.	Polif.	Hex.	
T. stans	14.97	0.554	0.768	1.233	5.708	8.263
B. odorata	18.70	0.897	1.254	1.541	4.300	7.992
R. officinalis	14.47	0.654	0.900	1.505	2.344	5.403
E. hyemale	16.72	0.641	2.174	0.040	3.880	6.735
L. usitatissimum	5.42	0.069	0.130	0.014	5.210	5.423
P. boldus	22.97	3.420	4.65	2.848	1.121	12.039
C. scolymus	23.88	1.0	6.46	3.200	0.391	11.050

El análisis químico mostró que las plantas cualitativamente son iguales pero con diferencias importantes en las concentraciones relativas de los constituyentes. El rendimiento más bajo fue del *L. usitatissimum* (5.42), y muy alto en *P. boldus* y *C. scolymus* con 22.97 y 23.88 respectivamente, las otras plantas en promedio 14.4. La mayor concentración de carbohidratos se encontró en *C. scolymus*, *P. boldus* y en *E. hyemale*. REND.=Rendimiento; Carb.= Carbohidratos Totales; A.S.=Ácido Siálico; Polif.= Polifenoles; Hex.=Hexosaminas.

rosmarinico y la cinarina (ambos derivados del ácido cafeico) cuyos efectos se sinergizan con la acción de los flavonoides como el ácido clorogenico y la boldina(15,19). Estos compuestos tienen gran poder antioxidante, ejercen una actividad benéfica en las enfermedades del hígado y gastrointestinales al inhibir las lipoperoxidaciones de la membrana celular, por lo que se reporta que tienen actividad hepatoprotectora.

El estudio comparativo de estas plantas mediante análisis químico mostró que cualitativamente son iguales con diferencias importantes en las concentraciones relativas de algunos constituyentes (Tabla I). Estos hallazgos coinciden en que estas plantas tengan efecto hepatoprotector, por lo que la selección de las plantas para nuestros estudios en enfermedades del hígado fue adecuada (Fig. 1 y 2)

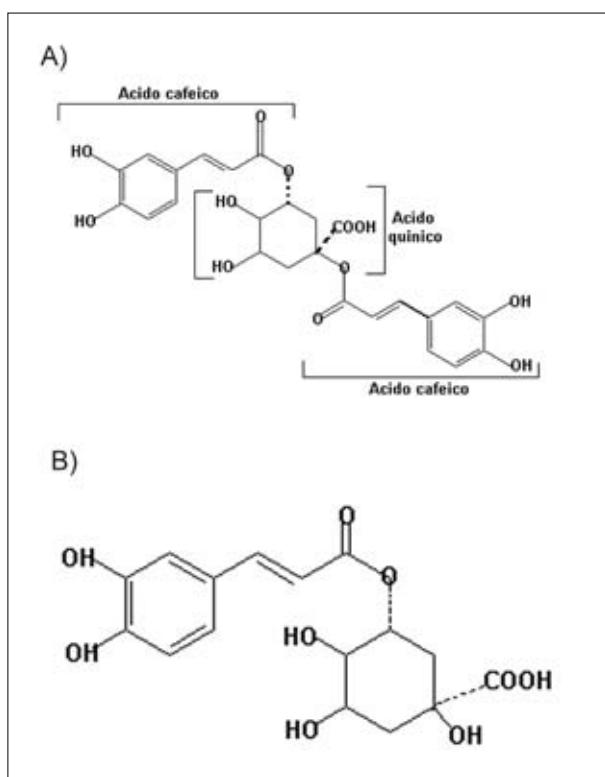
FITOTERAPIA PARA LA HEPATITIS VIRAL B CRÓNICA

Algunas plantas se han investigado en modelos celulares y animales su efecto contra el virus de la hepatitis B. Para ello se utilizan extractos principalmente acuosos o hidroalcohólicos de partes de la planta previamente identificada taxonómicamente.

Aucubina

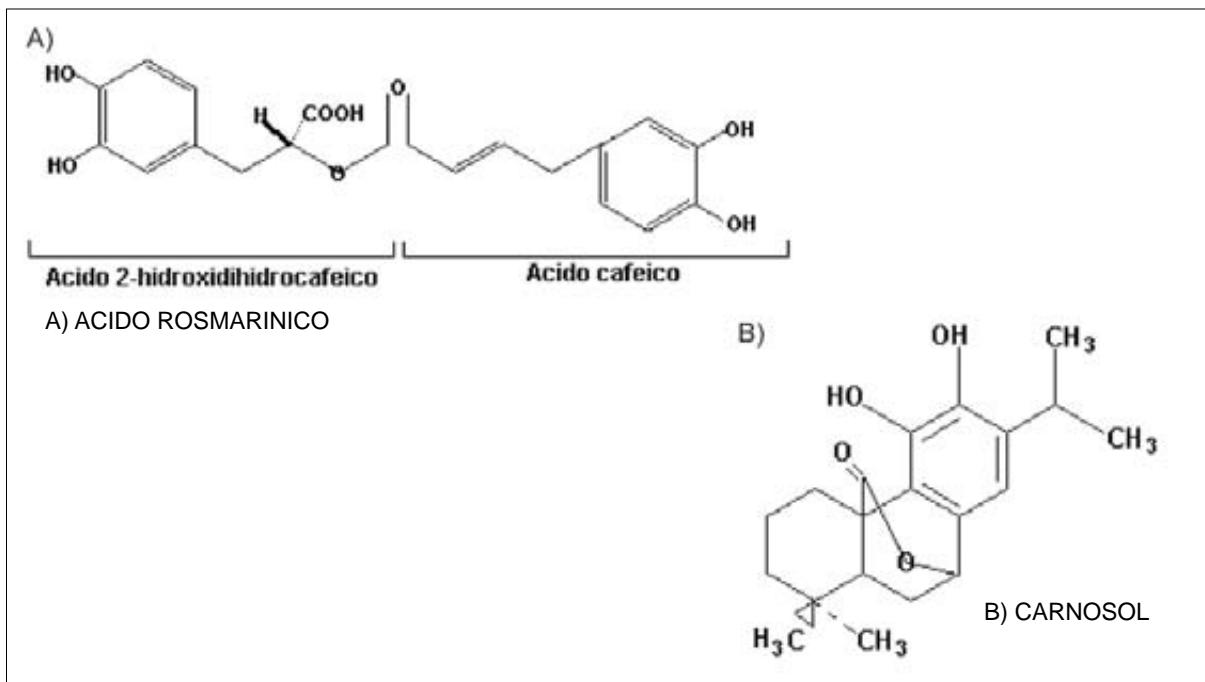
Es un glucósido iridoide constituyente de *Aucuba japonica* y de *Plantago asiática* que poseen potente efecto hepatoprotector libre de toxicidad. Estudios sistemáticos en animales infectados por el VHB, la aucubina inhibió la replicación del HBV en células Hep-G2 in vitro cuando se adicionó a los cultivos β-glucosidasa para hidrolizar la unión glucosídica y producir la aglicona que es la forma activa de la aucubina (22). En patos infectados con el virus y tratados con aucubina por vía i.p. se inhibió la replicación del VHB-DNA. En humanos en un estudio preliminar que recibieron 10mg de aucubina/ Kg de peso durante un mes el 50% de los pacientes mostraron reducida la concentración del HBV en la sangre(23).

FIGURA 1. ESTRUCTURAS POLIHIDROXIFENOLICAS CON ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA OBTENIDAS DE LA C. SCOLYmus (ALCACHOFA); A) CINARINA Y B) ACIDO CLOROGENICO. TOMADO DE KUKLINSKY 2000.



Silybum marianum

Esta planta ha sido utilizada con propósitos medicinales por más de 2000 años. Los griegos la utilizaban contra la mordedura de serpiente. Cincuenta años antes de Cristo la silymarina era usada para inducir la formación y liberación de bilis. Desde el siglo 18 al presente la silymarina se ha utilizado en las enfermedades del hígado, actúa como an-

FIGURA 2. ESTRUCTURAS HIDROXIFENOLICAS OBTENIDOS DE *R. OFFICINALIS* (ROMERO)

Tomado de Kuklinsky, 2000.

tioxidante y como estimulante de la polimerasa ribosomal. Clínicamente ha sido demostrada su actividad antiviral en pacientes con hepatitis viral aguda tipo B demostrándose mejoría significativa asociada a valores normales de ALT y AST y niveles de bilirrubina así como tolerancia a la glucosa a los 7 días de tratamiento(24). Los estudios más significativos con silymarina han sido en pacientes alcohólicos enfermos del hígado por lo que hacen falta más estudios para confirmar su efectividad en pacientes con hepatitis viral crónica B.

Glycyrrhiza glabra

El extracto de *Glycyrrhiza* tiene actividad contra la hepatitis viral B (26). En Japón estudios clínicos en tratamientos de hepatitis crónica activa han sido exitosos por lo que la glicirrhizina ha sido aceptada para estandarizar el tratamiento (27). Con base a estudios farmacológicos se encontró que la glicirrhizina es efectiva en los tratamientos de resistencia del interferón en hepatitis crónica B y C, en úlceras gástricas, reduce la permeabilidad capilar característica de estados avanzados de hepatitis (2).

Plantas del genero *Agrimonia*

A. eupatoria, *A. pilosa* y *A. coreana pilosella*. Extractos acuosos inhibieron la secreción del HbsAg esta actividad fue diferente según la estación del año, la máxima actividad se observó en el mes de julio. Se propone con base a estos resultados que plantas del genero *Agrimonia* poseen potente actividad para ser utilizadas contra el HVB(29).

Otro estudio similar con plantas de diferentes especies incluyendo *Agrimonia pilosa* mostraron actividad contra el virus del herpes simples (anti HSV-1). Esta actividad fue asociada a la presencia de compuestos polifenólicos en los extractos de las plantas(30).

Plantas del genero *Phyllanthus*

Phyllanthus es el grupo de plantas más estudiado en países subtropicales y comprende a más de 500 especies distribuidas en el mundo. En China las especies más estudiadas son *P amarus*, *P. niruri* y *P urinaria*. Los primeros reportes de su actividad antiviral corresponden a los médicos hindúes; el extracto de *P amarus* redujo en 59% el HbsAg en suero de pacientes positivo HVB comparado con 4% en los controles(31,32).

En un estudio multicéntrico controlado en el que participaron médicos de cinco instituciones de salud se encontró 59% de seroconversión del HbeAg y 68% de seroconversion de HVB DNA(32). No obstante a que el aislamiento de diferentes compuestos que incluye a alcaloides, flavonoides, lactones, esteroides, triterpenos, lignanos y taninos; sus propiedades farmacológicas y potencia antiviral no están claramente determinadas(34).

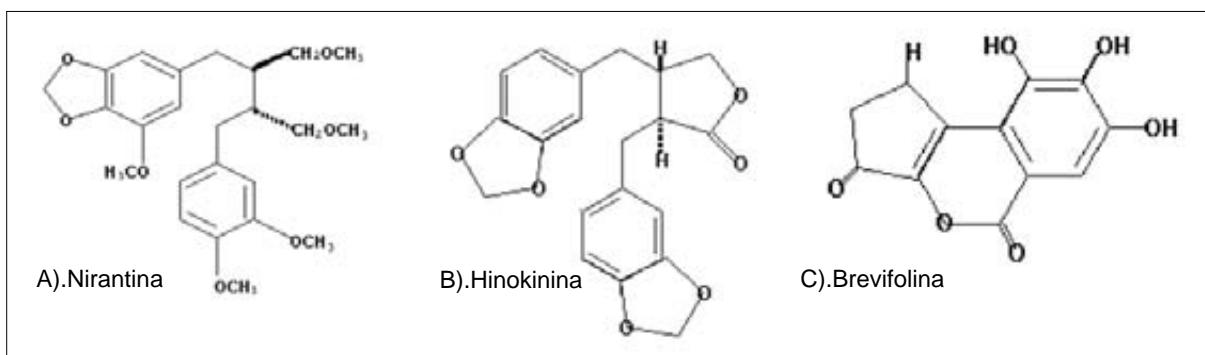
El extracto de *P niruri* in vitro mostró potente efecto antiviral-HVB y en animales se demostró con el extracto de *P amarus* marcada reducción del antígeno de superficie HbsAg y DNA polimerasa del HVB(35).

Sin embargo, existen serias controversias con respecto a los resultados obtenidos en diferentes estudios con las mismas plantas con actividad antiviral en la hepatitis B. Esto se debe posiblemente a variaciones de localidad geográfica en donde se desarrolla la planta lo que debe influir en los ingredientes constitutivos(34,36).

Son necesarios más estudios en laboratorios diferentes con las mismas plantas y los mismos procedimientos para obtener los extractos activos.

Recientemente cuatro plantas del genero *Phyllanthus* se investigaron individualmente *P amarus* (Shaum & Ton), *P multiflorus* (Wiled), *P tenellus* (Roxb) y *P virgatus* (Forst F) en un estudio tipo screening molecular en una línea celular

FIGURA 3. MOLÉCULAS MUY ACTIVAS EN LA SUPRESIÓN DE LA PRODUCCIÓN DEL HBSAG Y HBEAG.



Tomado de Ray-Ling Huang, Phytotherapy research, 2003.

de hepatoblastoma HeG2 transfectada con dos copias del genoma completo del VHB. Estas células en cultivo producen HbcAg, HbeAg y el antígeno de superficie HbsAg y también liberación de partículas virales al medio de cultivo (36). Este modelo es ideal para investigar *in vitro* drogas con efecto antiviral (37). De las cuatro plantas del género *Phyllanthus* se aislaron y caracterizaron 25 compuestos tres de ellos (nirantina, hinkonina, brevifolina). (Fig. 3A,B,C) fueron los más activos en la supresión de la producción de HbsAg y HbeAg (74.3, 45.3%), (68.1, 52.3%) y (54.0, 61.8%) respectivamente. La concentración inhibitoria IEC₅₀ fue de 33.6, 36.7 y 50 μM respectivamente. Las estructuras de las sustancias activas referidas, se caracterizan porque en la nirantina esta altamente metoxilada con un anillo pentacíclico doblemente oxigenado. El segundo compuesto hinkonina, no tiene metoxilos pero tiene 2 anillos pentacíclicos doblemente oxigenados, por lo que la actividad más importante pudiera deberse a los anillos pentacíclicos doblemente oxigenados(37). El tercer compuesto, la brevifolina no tiene metoxilos, ni el anillo oxigenado en cambio posee un compuesto aromático trihidroxilado (Fig 3), por lo que parece que el grado de oxidación y la estructura molecular de estos compuestos son importantes para expresar las actividades descritas. Las diferencias estructurales de estas moléculas sugieren diferentes mecanismos de acción de las plantas en la actividad antiviral B crónica.

Hemos aprendido que las plantas que poseen estas actividades se debe a que contienen compuestos hidroxifenólicos (Tabla I). Los grupos hidroxilo de los compuestos hidroxifenoles flavonoides, lignanos, cinarina, ácido rosmarínico y terpenos (Fig. 1,2) reaccionan con las especies muy reactivas ricas en oxígeno o radicales libres que producen lipoperoxidación de las membranas celulares. El daño hepático producido por la infección del VHB parece factible corregirse con moléculas antigenicas no necesariamente hidroxifenolicas. Es decir que en las actividades anti-VHB participan compuestos hidroxifenolicos y otros compuestos con estructuras diferentes como la aucubina; metoxilados (nirantina), compuestos pentaciclicos doblemente oxigenados sin metoxilos (hinkoina) y otras variantes (brevifolina) (Fig. 3).

DISCUSIÓN

El hígado es el órgano más importante del cuerpo porque desempeña un papel fundamental en la regulación de varios

procesos fisiológicos y metabólicos, tiene gran capacidad detoxificante, de síntesis, recibe y procesa diversos compuestos y transporta nutrientes a los órganos periféricos. Por lo tanto, el daño hepático ocasionado por diferentes tipos de estresores es de graves consecuencias. En la fibrosis del hígado el evento central es la activación de las células estelares, por lo que la intervención terapéutica debe centrarse en: el bloqueo o reversión de la activación de las células estelares, suprimir la inflamación del hígado, propiciar la degradación de la matriz extracelular al inhibir la expresión del ARN mensajero de las colágenas I y III, suprimir la producción del antígeno de superficie y la replicación del ADN viral así como estimular la respuesta inmune en respuesta a la infección. Precisamente con base a estos criterios, muchas plantas que poseen efecto hepatoprotector parecen ser funcionales dentro de este contexto para restituirle a los pacientes la homeostasis alterada que le ocasionan las enfermedades crónicas degenerativas como la cirrosis y la hepatitis viral B.

Actualmente se cuenta con mucha información respecto al incremento significativo de pacientes usuarios de Medicina Alternativa Complementaria (CAM) pero esta práctica no ha sido suficientemente sustentada científicamente. En esta época de multidisciplinariedad, se cuenta con amplias posibilidades de validar científicamente de manera integral los alcances que tienen las plantas como principal recurso de la CAM y demostrar su potencialidad para utilizarse en las enfermedades crónico degenerativas en las que el hígado es el órgano central de impacto asociado a cirrosis, hepatitis virales y la diabetes mellitus 2(38).

Una evaluación exacta y objetiva de la calidad, efectividad y seguridad de las drogas terapéuticas es muy necesaria para desarrollar un consenso nacional relacionado con las formas de los tratamientos de la hepatitis B crónica. Una revisión exhaustiva de publicaciones de la medicina China informa de resultados y conclusiones no satisfactorios debido a que los diseños y la evaluación no son razonables(39). Sin embargo, más recientemente la cultura China y Japonesa son las que más y mejores aportaciones han hecho en el avance de las monofitoterapias en la hepatitis B. Es indiscutible la necesidad de continuar con el desarrollo de nuevos fitomedicamentos con la calidad, seguridad y efectividad que se requieren para que sean potencialmente útiles para su aplicación clínica en las enfermedades del hígado como la hepatitis viral B y la cirrosis. En este sentido sería interesante preparar

combinaciones de fitomedicamentos estandarizados con las drogas convencionales seleccionadas y de esta manera posiblemente se logre preservar la calidad y seguridad pero con mayor actividad antiviral con el tratamiento combinado.

En el Instituto de Enfermedades Crónico Degenerativas de la Universidad de Guadalajara desarrollamos una línea de investigación con plantas medicinales seleccionadas para producir a mediano plazo fitofármacos estandarizados que sean efectivos, seguros y con calidad para tener aceptación clínica en las enfermedades crónicas degenerativas como cirrosis, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y hepatitis viral B.

No hay duda de que los extractos de varias plantas contienen compuestos caracterizados químicamente que pueden proteger al hígado de peroxidaciones, promueven la eliminación de virus, inhiben la fibrogenesis o inhiben el desarrollo de tumores. Estos compuestos deben ser probados en cultivos celulares y en experimentos en animales y finalmente en estudios aleatorizados con placebo controlados listos para utilizarse en la clínica.

La hepatitis viral HVB ha puesto en alerta de manera muy importante a los profesionales de la salud debido a que la única prueba convencional para detectar esta viremia clínicamente es la detección serológica del antígeno de superficie (HbsAg). Sin embargo, se está demostrando que hay pacientes que no responden a esta prueba son seronegativos en los que con técnicas de biología molecular con PCR si se detecta la partícula viral (HBsAg).

En otro contexto, es importante puntualizar que es necesario el análisis cuidadoso químico, farmacológico y de toxicidad de las formulaciones activas; su caracterización y estandarización para garantizar la actividad y seguridad de las fitoterapias; tener cuidado con los tratamientos que se venden en los mercados y tiendas porque carecen de registros, de efectividad y seguridad. Las plantas secas trituradas están contaminadas principalmente de polvo con metales tóxicos y excretas de insectos, además pueden ser plantas muy viejas, esos inconvenientes pueden comprometer la salud en vez de proporcionar un beneficio al que las consuma. Además de estos aspectos, debemos tomar en cuenta que no es suficiente partir de la base de que las plantas son seguras por ser producto natural y porque se han utilizado durante siglos, eso no es del todo cierto, no todas las plantas son inocuas; las hay que por su propia composición química algunos constituyentes pueden ser tóxicos como la mayoría de los alcaloides.

Muchas plantas se utilizan en forma individual, la mayoría de las terapias tradicionales utilizan mezclas de plantas con lo que los médicos tradicionales ya percibían el efecto sinérgico que producen las mezclas de las plantas(40) reduciendo al mínimo efectos adversos.

Resulta claro que la presencia de compuestos hidroxifenólicos son los que participan en los mecanismos antioxidantes y antifibróticos que expresan el efecto hepatoprotector de las plantas. No es concluyente que los efectos benéficos sean exclusivamente debido a compuestos hidroxifenólicos, es posible que en estos efectos otras estructuras moleculares estén contribuyendo con los mecanismos moleculares en la actividad biológica deseada. Debido a la gran diversidad de compuestos hidroxifenólicos presentes en las plantas, una tarea obligada es separar y caracterizar los que tienen la

actividad deseada ya que algunos de ellos se han reportado como inhibidores de algunas enzimas.

El desarrollo de fitoterapias (fitomedicinas) ha recibido mucha atención, actualmente se exige desarrollar fitomedicinas estandarizadas (fitofármacos) que sean seguros, de alta calidad y con efectividad comprobada en estudios preclínicos. Estas características de los fitofármacos, deberán estar sustentadas por información científica suficiente que este de acuerdo con los nuevos reguladores aprobados por la autoridad local e internacional (FDA) para ser aceptados y utilizados como nuevos fitomedicamentos, con las expectativas de poder lanzarlos al mercado.

La generación de conocimientos en este contexto, ha conducido a la interacción entre compañías farmacéuticas, universidades y centros de investigación para el desarrollo de estudios integrales, toxicológicos y de bioseguridad de los productos herbolarios debidamente estandarizados para comprobar su veracidad(41).

La información integral del nuevo producto deberá permitir el procesamiento de la presentación comercial con una etiqueta debidamente elaborada con los requerimientos mínimos de la (FDA) que deberá incluir: 1. Nombre del producto con mensaje atractivo y lo mas convincente para el uso indicado, 2. Nombre científico y popular de las plantas con que fue elaborado el producto, 3. Dosis y forma de administración del producto, 4. Datos fitoquímicos más relevantes del producto asociados con su actividad biológica, 4. La indicación de que el producto ofrecido carece de efectos tóxicos, 5. Número de registro en el sector salud, 6. Número de patente, 7. Nombre de la empresa comercializadora y responsable y 8. Nombre de instituciones científicas participantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lai CL, Leung T, Teo EK, et al. "Year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B". *Gastroenterology* 129:528-536; 2005.
2. Lim SG, NG TM, Kung N, et al. "A double-blind placebo-controlled study of amtricitabine in chronic hepatitis B". *Arch Intern Med.* 166:49-56;2006.
3. Guan R, Lai CL, Liaw VF; et al. "Efficacy and safety of 5 years of lamivudine treatment of chinese patients with chronic hepatitis B. J". *Gastroenterol Hepatol* 16:suppl. 1:A60:2001.
4. Marcellin P, Chang TT, Lin SG, et al. "Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B". *B.N Engl J.* 348:808-816; 2003.
5. Chang TT, Gish RG; de Man R; et al. "A comparison of entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B". *B.N Engl J. Med.* 354:1001-1010; 2006.
6. Yao Guang-Bi. "Treatment of chronic hepatitis B in China". *Journal of gastroenterology and hepatology*. 15supl:E61-E66, May. 2000
7. Wang B.S."Current status of Chinese traditional medicine in treatment in chronic hepatitis B". *CTM Res.* 2:43-47:1995.
8. Coen MR. "Herbal and complementary and alternative medicine therapies for liver disease. A focus on Chinese traditional medicine in hepatitis c virus". *Clinic in liver disease*. 5:128-137;2001.
9. Panico AM, Carkile V; Garuti y Col. "Effect of hyaluronic acid and polysaccharides from Opuntia ficus indica (L) cladodes on the metabolism of human chodrocyte cultures". *Journal of ethnopharmacology*. 111:315-321;2007.
10. Galati EM; Tripodo MM; Miceli A. "Biological effect of Opuntia ficus indica (L) Mill (cactaceae) waste matter Note I:Diuretic activity". *J Ethnopharmacol.* 79:17-21;2002.
11. Schmeda-Hirschman G. "Traditional medicine and gastroprotective crude drugs". *Journal of Ethnopharmacology*. 100:1-12;2005.
12. Miaomiai XP., Chunxu Hai; Haifeng Tang y col. "Antioxidant and antiglycation properties of total saponins extracted from traditional

- Chinese medicine used to treat Diabetes Mellitus". *Phytotherapy Research*. 2007.
13. Moersky RP. "Herbal products and supplemental nutrients used in the management of Diabetes". *J of the American Osteopathic Association*. 99:No. 12 supplement to December 1999.
 14. Kuklinski C. *Farmacognosia / Estudio de la drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*. Ediciones Omega S.A., Barcelona 2000. ISBN 84-282-1191-4.
 15. Sotelo Felix JI, Dominguez-Fong, Muriel P y col. "Evaluation of the effectiveness of Rosmarinus officinalis (lamiaceae) in the alleviation of carbon tetrachloride induced acute hepatotoxicity in the rat". *J. of Ethnopharmacology*. 8:145-154;2002.
 16. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H y col. "Gastroprotective and antioxidant effects of ursnic acid on indometacin-induced gastric ulcer in rats". *J of Ethnopharmacology*. 103:59-65;2006.
 17. Kiselova Y; Ivanova D; Chervencov T y col. *Correlation between the in vitro antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from bulgarian herbs* Phytotherapy research. 20:961-965;2006.
 18. Zvetkova E, Werleitner, Tram N.T y col. "Aqueous extract of Crinum latifolium (L) and Camelia sinensis show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells". *J of Ethnopharmacology*. 1:2143-2150;2001.
 19. Miranda-Beltran ML, Huacuja RL, López VAL, Cerdá PA. "Fitoterapia Molecular como parte de la Medicina Alternativa Complementaria en las enfermedades del hígado". *Invest en Salud*. VII:65-70;2005.
 20. Lee KS, Buck M, Houglum K y col. "Activation of hepatic stellate cells by TGF-beta and collagen type II is mediated by oxidative stress through C-myb expression". *J. Clin. Invest.* 96:461-468;1995.
 21. Shimizu Ichiro.- Sho-saiko-to "Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma". *Gastroenterology and Hepatology*. 15: Suppl. Pp D84-D90; 2000.
 22. Chang IM, Yun Choi HS. *Plants with liver protective activities. Pharmacology and toxicology of aucubin in: Adverses in Chinese medicinal material research*. Eds. Chang HM, Chang HW, Yeung WW. A World Scientific Public. Singapore. ISBN 9971-966.71-9 p269-285; 1985.
 23. Chang IM. "Antiviral activities of aucubin against hepatitis B virus replication". *Phytothe. Res.* 11:189-192; 1997.
 24. Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. "Results of double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centers". *Med Clin* 73:1060-1065; 1978.
 25. Buzzelli G; Moscarella S; Giusti A et al. "Pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine-complex (IdB1016) in chronic active hepatitis". *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 31:456-460; 1993.
 26. Matzunami H, et al. "Use of glycyrrhizin for recurrence of hepatitis B after liver transplantation". *AJ. Gastroenterol* 88:152-153; 1993.
 27. Suzuki H, et al. "Effects of glycyrrhizin on biochemical test in patients with chronic hepatitis double blind trial". *Journal of Asian Medicine*. 26:423-438; 1984Huang KC. *Pharmacology of Chinese herbs*. CRC Press p367; 1999.
 28. Dur Han Kwon; Kyuk Yun Kwon, Jun Jung King, et al. "Inhibition of hepatitis B virus by an aqueous extract of Agrimonia eupatoria L". *Phytotherapy Research*. 19:355-358; 2005.
 29. Yaolan Li, Linda S.M., Hua Wang et al. "Antiviral activities of medicinal herbs traditionally used in southern mainland China". *Phytotherapy Research*. 18:718-722; 2004.
 30. Thyagarayan SP, Subramanian S, Thirunalasundari T, et al. effect of P. amarus on chronic carriers of hepatitis B virus". *Lancet* 2:764-766; 1988.
 31. Blumberg BS, Millman I, Valenkateswaran PS, et al. *Hepatitis B virus in primary hepatocellular carcinoma. Treatment of HBV carries with Pillantus amarus vaccine*. 8:586-91; 1990.
 32. Anonymous [Chinese literature] 15:63-66; 1998.
 33. Wang Bao. En."Treatment of chronic liver disease with traditional Chinese medicine". *Journal of gastroenterology*. 15:supplement pp E67-E70; 2000.
 34. Tandon Rakes K. "Herbal medicine in the treatment of viral hepatitis". *Journal of Gastroenterology & Hepatology*". *Suppl.* 4:A 291-A292; 1999.
 35. Huang YL, Chen CC, Hsu FL, Chen CF. "Two tannins from Phyllanthus tenellus". *J Nat Prod* 61:523-564; 1998.
 36. Ray-Ling Huang, Yu Ling Huang, Jun-Chig Ou, et al. "Screening of 25 compounds isolated from Phyllanthus species for antihuman hepatitis B virus in vitro". *Phytotherapy Research*. 17:449-453; 2003.
 37. Yao Guang BI. Treatment of chronic hepatitis B in China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 15 Supplement ppE61-E66; 2000.
 38. Joao B Calixto. "Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America". *J. Ethnopharmacology*. 22:131-134;2005.
 39. Vanaclocha VB. *Revista de Fitoterapia*. Primer Congreso Iberoamericano de Fitoterapia. Diciembre, 2006.
 40. Schnare Sharon, Myoji RN. *Complementary and Alternative Medicine: A Primer*. Clinical Obstetrics and Gynecology. 43:157-161;2000.

DR EN C. LUIS HUACUJA RUIZ

Q.F.B. ALMA LORENA LÓPEZ VELÁZQUEZ

DR EN C. ARTURO PANDURO

DR EN C. PEDRO MONDRAGÓN

DRA EN C. MARIA DE LA LUZ MIRANDA BELTRÁN

Correspondencia:

Dr. Luis Huacuja Ruiz

Instituto de Enfermedades Crónico Degenerativas.
Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la U
de G.

Sierra Mojada No. 950, Edif., Q, 2do Nivel

Colonia Independencia Oriente

C.p.: 44340

Tel: (33) 1058 5200 ext 3892 o 3893

E-mail: luhuacu@yahoo.com.mx

luhuacu@hotmail.com

Conflictivo de interés nulo

