

QUIMICA Y ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DE METABOLITOS SECUNDARIOS PRESENTES EN EL GENERO *AMYRIS* (RUTACEAE)*

Carlos Hasbun

Departamento de Química,
Universidad Nacional,
Heredia, Costa Rica.

La familia Rutaceae comprende 1.600 especies agrupadas en 150 géneros, que viven en zonas templadas y tropicales del mundo, siendo numerosas en el sur de Africa y en Australia (Engler, 1964).

La mayoría son plantas leñosas, raramente herbáceas, que se clasifican tomando como base la polimorfía del fruto, en seis subfamilias: *Spathelioideae*, *Toddalioideae*, *Aurantioideae*, *Rutoideae*, *Dictyolomideae*, *Flindersioideae*, *Rhabdodendroidae*.

Los géneros que forman las *Toddalioideae* son: *Amyris*, *Casimiroa*, *Halfordia*, *Ptelea*, *Skinmia* y *Toddalia*, todos muy ricos en furanocumarinas, cumarinas sencillas y alcaloides.

El nombre genérico de cumarinas se refiere a los derivados de la δ -lactona del ácido O-hidroxicinámico con distintos grupos sustituyentes u otros anillos fusionados (Borges del Castillo et al, 1984); generalmente los grupos sustituyentes son grupos alcóxidos, hidróxilos u O-glicósidos (Fig. 1).

El desarrollo de nuevas técnicas de análisis, resonancia magnética nuclear, espectroscopía de masas y técnicas cromatográficas, ha permitido

identificar unas ochocientas cumarinas hasta el momento (Murray et al, 1982). La atención tan grande de la que han sido objeto estos metabolitos secundarios, se debe a su importancia industrial como agentes de niquelación, abrillantadores, fluorescentes y a la gran diversidad de acciones farmacológicas y fisiológicas de muchas de ellas. Entre estas últimas podemos citar: inhibidores del crecimiento vegetal, narcóticos, acción espasmolítica, hipnóticos, sedativos, paralizadores y estimuladores del sistema nervioso central, estimuladores de la respiración, así como de acción anticoagulante, actividad fungicida, actividad bactericida, fotosensibilización dérmica, actividad moluscicida, antibióticos, acción vasodilatadora y otras (Taito, 1964).

Los alcaloides tienen también una alta distribución en la mayoría de los géneros de la familia Rutaceae; estas bases nitrogenadas tienen un gran interés terapéutico por la diversidad fisiológica que muestran; un ejemplo lo constituye el clorhidrato de pilocarpina, utilizando como miótico y parasimpaticomimético (Rosensteis, 1983).

* El presente trabajo es producto del Proyecto de Investigación N° 851041, financiado por la International Foundation for Science y la Universidad Nacional.

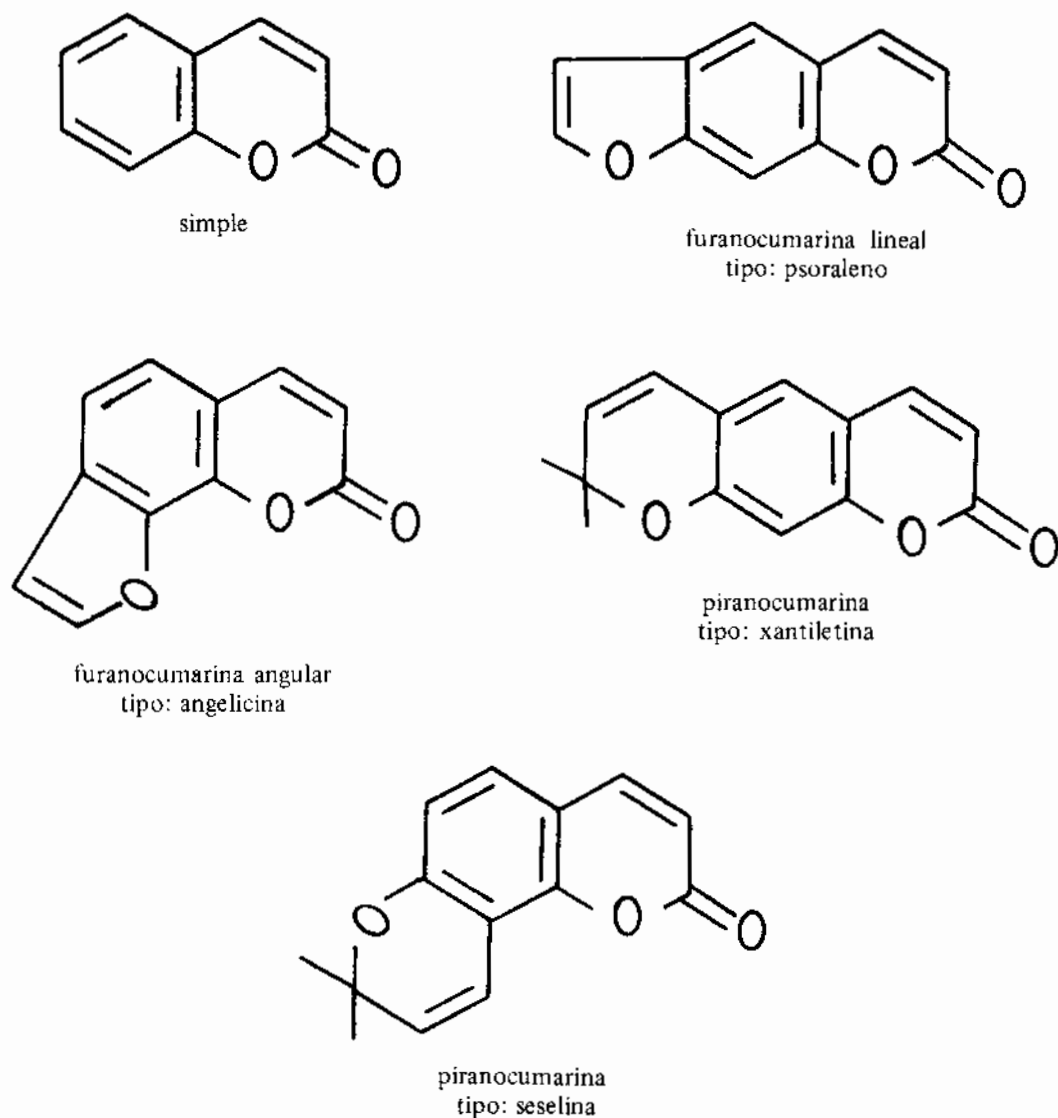


Figura 1

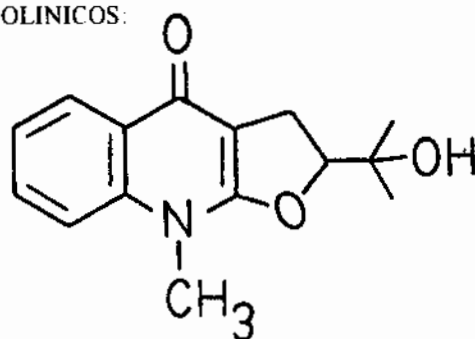
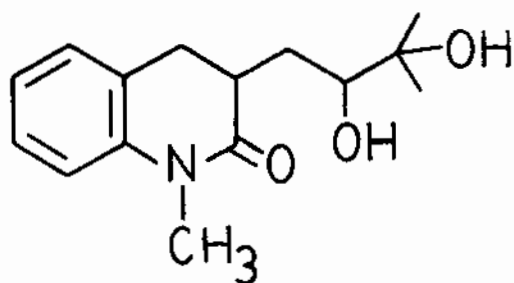
Estructuras químicas más importantes de cumarinas.

A partir de 1970 aparecen en la literatura química reportes esporádicos sobre la química del género *Amyris*, por ejemplo cumarinas en *A. simplicifolia* (Córdova, 1974), *A. madrensis* (Domínguez et al, 1977), sesquiterpenos en el aceite de *A. balsamifera* (Rohmer et al, 1977), furanocumarinas de *A. pinnata* (Badawi et al, 1982) y derivados del psoraleno en *A. diatripa* (Laguna, 1985); además nicotinamidas (Burke y Parkins, 1979), alca-

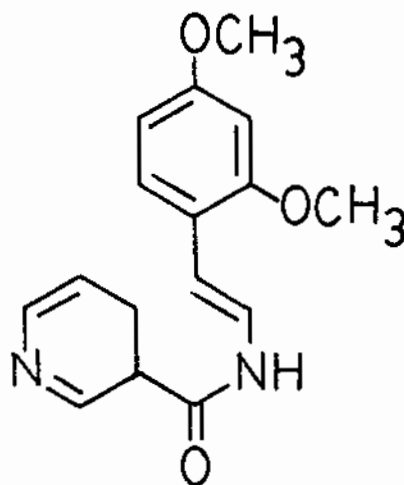
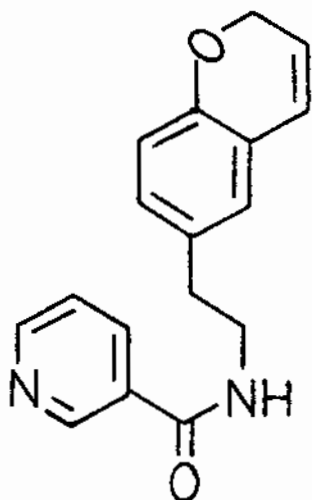
loides oxazolínicos (Burke y Parkins, 1978; Philip et al, 1984) y alcaloides quinolínicos (Laguna, 1985) (Fig. 2).

La utilización de extractos provenientes del género *Amyris* empleados para el tratamiento de enfermedades de la piel y la diversidad de los metabolitos secundarios presentes en este género, motivaron el estudio de tres especies que se encuentran

ALCOLOIDES QUINOLINICOS:



NICOTINAMIDAS



ALCOLOIDES OXAZOLINICOS

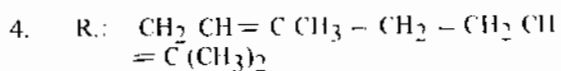
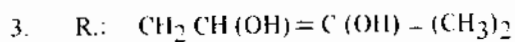
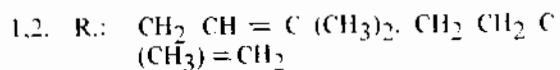
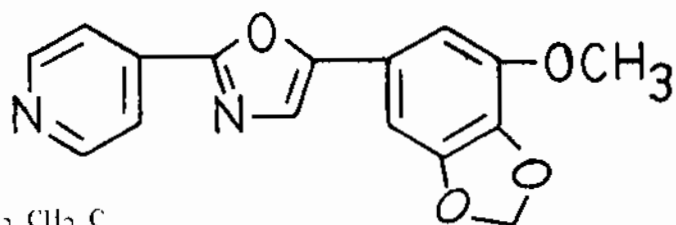
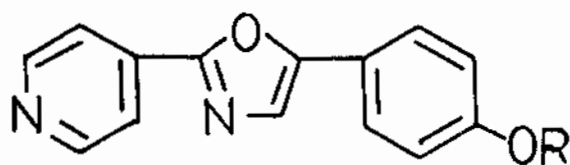


Figura 2

Alcaloides aislados del género *Amyris*.

distribuidas en Costa Rica: *A. costarricensis* Standley, *A. sylvatica* Jacq y *A. barbata* Lundell.

Estudios preliminares muestran la presencia de furanocumarinas y cumarinas 5, 6 disustituidas de *A. barbata* (Hasbun y Castro, 1986) dos alcaloi-

des oxazolínicos mayoritarios en corteza de *A. costarricana*; estos resultados y la actividad fungistática que muestran los metabolitos secundarios aislados sobre hongos dermatófitos se estudian en la actualidad y serán objeto de una posterior comunicación (Hasbun C., 1986).

LITERATURA CITADA

- Badawi, M.M., A.A. Seida, A.D. Kinghorn, G.A. Cordell y N.R. Farnsworth. 1982. *Lloydia*. 44: 331-334.
- Borges del Castillo, J., Rodríguez, F.L. y Rodríguez, U.J. 1984. Cumarinas Naturales: Distribución y síntesis. *Rev. Latinoamer. Quim.* 14 (3): 117-128.
- Burke, B.A. y H. Parkins. 1979. *Heterocycles*. 12 (3): 349.
- Burke, B.A. y H. Parkins. 1978. *Tetrahedron Letters*. 30: 2.723-2.726.
- Córdova, H.L. y L.E. Garelli. 1974. *Phytochemistry*. 13: 758-760.
- Domínguez, X.A., G. Cano, I. Luna y A. Diek. 1977. *Phytochemistry*. 16: 1.090.
- Engler, S.A. 1964. *Syllabus der Pflanzfamilien*. Tomo II. Gebrüder Borntraeger, Berlin-Viklassec.
- Hasbun, C. y O. Castro. 1986. *Journal of Natural Products*. 49: 948-950.
- Hasbun, C. 1986. Antifungal evaluation of alcoholic extracts from three endemic species of *Amyris* genus in Costa Rica. Grant (f/985-1) by International Foundation for Science, Sweden.
- Laguna, A. 1985. *Planta Médica*. 1: 112.
- Murray, R.D.H., Méndez, J. y Brown, S.A. 1982. *The Natural Coumarins. Occurrence, Chemistry and Biochemistry* Wiley, London.
- Phillip, S., B.A. Burke y H. Jacobs. 1984. *Heterocycles*. 22 (1): 9-12.
- Rohmer, M., Schwartz y R. Anton. 1977. *Phytochemistry*. 16: 773.
- Rosensteis, E. 1983. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 14a. ed. Panamericana de Libros de Medicina. México. p. 482.
- Taito, O.S. 1964. Naturally Occurring Coumarins and Related Physiological Activities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 53 (3): 231-264.

EL CONSUMO DE PESCADO Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN EL HOMBRE

Francisco Alarcón Alba

Escuela de Ciencias Biológicas,
Universidad Nacional,
Heredia, Costa Rica.

Los cuadros clínicos más frecuentes de la cardiopatía isquémica (CI) después de la oclusión arterial coronaria son: angina de pecho, infarto al miocardio y muerte súbita debida a arritmia cardíaca (Harrison et al, 1973).

En Estados Unidos, en 1965 la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular produjeron el 44 % del total de defunciones, y el 28 % de las defunciones en individuos menores de 65 años. El costo económico para la sociedad norteamericana debido a estas 200.000 muertes prematuras, calculado con base en los posibles ingresos fue de 10.000 a 15.000 millones de dólares tan solo para ese año (Harrison et al, 1973).

La tasa de defunción por cardiopatía isquémica en Estados Unidos ha venido en constante aumento desde 1930; así en 1970 cinco millones de norteamericanos sufrían de dicha enfermedad. En la mayoría de países donde hay estadísticas precisas, la CI es la causa principal de defunciones prematuras por causas cardiovasculares; el Japón es una notable excepción (Harrison et al, 1973).

Entre los esquimales la CI es casi desconocida; recientes estudios sugieren que se debe a su alto consumo de pescado (400 g./persona/día) y que la baja incidencia de CI en Japón se debe a la rela-

tivamente alta ingestión de pescado (100 g./persona/día). Además cabe mencionar que la más baja proporción de muerte por CI en ese país ocurre en la isla Okinawa, donde el consumo de pescado es casi dos veces más alto que en el resto de la nación (Kromhout, 1985).

En un estudio realizado durante 20 años en Zutphen, Holanda, Kromhout et al (1985) encontraron que las proporciones de riesgo de muerte por CI decrecieron con el incremento del consumo de pescado y que fueron 2.5 veces menores entre los hombres que consumieron más de 30 g. de pescado al día. Concluyeron que dos platos de pescado a la semana pueden ser de valor en la prevención de la CI.

Otro estudio en Holanda ha comprobado que la sustitución de 150 g. de queso con 200 g. de macarela por día ha llevado a una significativa disminución en el colesterol total sérico y triglicéridos séricos. Cantidades pequeñas de pescado no disminuyen el colesterol sérico, pero sí el nivel de triglicéridos (Fehily, 1983).

La grasa en la carne de pescado marino tiene en general entre el 17 y el 21 % de ácidos grasos saturados y del 79 al 83 % de ácidos grasos poliinsaturados, porcentaje basado en el total de áci-

dos grasos (Bertullo, 1975). Se cree que el constituyente del pescado más activo en la defensa contra las enfermedades de las coronarias del corazón son los ácidos grasos poliinsaturados. Se ha probado que el efecto metabólico de éstos es esencialmente diferente al del ácido linoleico de los vegetales (18:2 omega-6). Los ácidos grasos poliinsaturados del pescado inhiben la biosíntesis en el hígado de ácidos grasos y lipoproteínas de muy baja densidad; además modifican el metabolismo en los triglicéridos en la sangre, los que reduce el riesgo de arterosclerosis (Glomset, 1985).

Aunque coinciden en considerar a los ácidos grasos poliinsaturados del pescado como el agente activo, Kromhout et al (1985) discrepan con la opinión de Glomset. Afirman que aunque los triglicéridos séricos son un importante factor de riesgo para CI en las mujeres, su importancia en los hombres es debatida. Por eso parece improbable que la relación inversa entre consumo de pescado y enfermedades de las coronarias pueda deberse al efecto del consumo de pescado sobre el metabolismo de lípidos y lipoproteínas.

Debido a que los esquimales presentan largos tiempos de desangrado, se ha buscado la explicación en posibles agentes antitrombóticos contenidos en el pescado. Glomset (1985) afirma que el ácido eicosapentaenoico (20:5 omega-3) interfiere en el metabolismo y función de las plaquetas del suero sanguíneo y por tanto en el origen de posibles trombosis. Los fosfolípidos de las membranas de las plaquetas normalmente contienen ácido arachidónico (20:4 omega-6) que proviene del ácido linoleico (18:2 omega-6); este ácido graso al ser liberado se convierte en Thromboxane A₂, un fuerte inductor de la aglutinación de las plaquetas para la formación de coágulos o trombos. El ácido eicosapentaenoico del pescado al sustituir al arachidónico en las membranas de las plaquetas reduce notablemente su función.

Kromhout et al (1985) aunque coinciden con esta apreciación, puntualizan que el ácido eicosapentaenoico además de producir Thromboxane A₂ incapaz de aglutinar plaquetas como el A₂, también produce Prostaglandina I₃, que es un fuerte antiagregante de plaquetas, con lo que este ácido graso del pescado induce un estado fuertemente antitrombótico.

Por otro lado, en estados tempranos de hipercolesterolemia, los monocitos, al adherirse al endotelio de las arterias para actuar como necrófagos del colesterol defectuoso, liberan factores de

crecimiento que estimulan la proliferación de células del músculo liso arterial en la íntima de las coronarias, promoviéndose así procesos de arterosclerosis. Sin embargo, se ha observado una disminución de esta función de los monocitos asociada a incrementos del contenido de ácido eicosapentaenoico en los mismos (Glomset, 1985).

Las plantas terrestres contienen además del ácido linoleico, el ácido alfa-linolénico (18:3 omega-3). Este ácido tiene menos átomos de carbono y menos dobles enlaces que los ácidos eicosapentaenoico (20:5 omega-3) y docosahexaenoico (22:6 omega-3), que son los principales ácidos grasos poliinsaturados del pescado. Sin embargo, la mayoría de animales y el hombre mismo pueden convertir en forma selectiva y en pequeñas cantidades el ácido alfa-linolénico a eicosapentaenoico y docosahexaenoico, y acumularlos en el cerebro y los testículos. **LO ESPECIAL DEL PESCADO ENTONCES RADICA EN QUE ESTOS ACIDOS GRASOS ESTAN EN GRANDES CANTIDADES EN SUS TEJIDOS COMESTIBLES** (Glomset, 1985).

Se ha comprobado que existen 3 determinantes dietéticos de la concentración de colesterol en el plasma de personas normales. Estas son: ingestión de colesterol, ingestión de grasas saturadas e ingestión de grasas poliinsaturadas. La ecuación matemática que mejor expresa su relación es la Keys, Anderson y Grande:

$$C = a(2S - P) + bZ$$

- C = cambio en el colesterol del plasma en mg. por 100 ml.
 S = ácidos grasos saturados ingeridos.
 P = ácidos grasos poliinsaturados ingeridos.
 Z = raíz cuadrada del colesterol ingerido en mg. por 1.000 cal. de la dieta.
 a y b = constantes de casi igual peso específico.

Esto explica cómo el pescado pese a tener significativo contenido de colesterol, logra bajar los niveles de colesterol sérico de quien lo ingiere masivamente. La importancia algebraica del contenido de colesterol es muy pequeña al lado de una relación de grasas que como en el pescado presente un bajísimo contenido de grasas saturadas y un muy alto contenido de grasas poliinsaturadas.

Según las hojas de balance de alimentos de FAO, en Costa Rica se consume un promedio de 7.8 g. de pescado diarios por persona. Sin embargo, un estudio realizado por el IIICE/UCR en 1982

sobre los volúmenes y determinantes del consumo de productos marinos en Costa Rica indican un promedio de 11.4 g. de pescado por persona por día. En cualquier caso, el consumo de pescado en Costa Rica es muy bajo, y según el IICE, la carne de pescado está en último lugar en la escala de preferencias del consumidor. Por su condición de producto muy perecedero, que requiere un cuidadoso manejo, y debido a su fácil descomposición, los consumidores lo catalogan como "alimentos que pueden ser peligrosos para la salud". La distribución de pescado es deficiente principalmente en el

área rural, pues se carece de la infraestructura necesaria para transportar, conservar y vender este producto (IICE, 1982).

De todo lo anterior se desprende la gran importancia de todas las medidas que tiendan a promover el consumo de pescado dentro del pueblo costarricense. Específicamente de pescado marino, pues la grasa de las especies marinas es mucho más poliinsaturada que la de las especies de agua dulce, cuya composición en lípidos tiende a asemejarse a la de los animales terrestres (Bertullo, 1975).

REFERENCIAS

- Bertullo, V. 1975. Tecnología de los productos y subproductos de pescados, moluscos y crustáceos. Buenos Aires. Editorial Hemisferio Sur. 538 pp.
- FAO. 1983. Hojas de Balance de Alimentos. Promedio 1979-81. FAO. Roma. 200 pp.
- Fehily A.M., Burr, M.L., Phillips, K.M., Deadman, N.M. 1983. The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J. Clin Nutr.* 38: 349-51.
- Glomset, J. 1985. Fish fatty acids, and human health journal of medicine. *The New England.* 312 (19) 1.253-1.254.
- Harrison, Wintrobe, Thorn, Adams, Bennett, Braunwald, Isselbacher y Petersdorf. 1973. Medicina Interna. 4a. edición en español. Tomo II, McGraw-Hill. México. 2.298 pp.
- IICE/UCR. 1982. Consumo de productos marinos en Costa Rica. Volumen y determinantes. Costa Rica. UCR/IICE. Serie Divulgación Económica 23. 185 pp.
- Kromhout, D., Edward Bosschieter, Coulander, C. 1985. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *Journal of Medicine, The New England.* 312 (19) 1.205-1.209.