

PAU D'ARCO

Nombre científico

Tecoma ocheracea, *Tecoma ipe*, *Tabebuia cassinoide*, *Tabebuia impetiginosa*, *Tabebuia avellanedae*

Familia

Bignoniáceas.

Nombres comunes

Lapacho, lapacho negro, lapacho rosado, palo de arco.

Descripción

El lapacho es un árbol nativo de Centro y Sudamérica que llega a medir hasta 20 metros de altura y tiene grandes flores de color púrpura.

Hábitat: El género *Tabebuia* abarca 107 especies nativas de las zonas tropicales de América.

Parte utilizada: Parte interna de la corteza.

Historia

La utilización del lapacho por las distintas comunidades indígenas americanas se remonta a épocas precolombinas. Los guaraníes y otros grupos indígenas de la región utilizaban su madera para hacer utensilios y elementos varios. De hecho, en Brasil al árbol se lo llama Pau D' Arco, o sea, palo de arco, porque con su madera fabricaban flechas. Además, los indios lo tomaban en infusión para tratar distintas enfermedades como malaria, anemia, colitis, problemas respiratorios, resfriados, tos, gripe, fiebre, artritis y reumatismo.

El nombre *impetiginosa* hace referencia al empleo de esta corteza en caso de impétigo. En 1858 se aisló el primer compuesto denominado lapachol, cuya estructura química fue dilucidada en 1892 por Hooker.

En la década de los 60 comenzaron las primeras investigaciones oncológicas con los componentes activos de su corteza.

En la actualidad, en Alemania, Italia, Francia y Brasil – donde grupos científicos siguen estudiando sus propiedades – el interés científico está centrado en dos temas: el cáncer y el SIDA. Sobre esto, Golberg explica que “hay muchos trabajos de investigación científica hechos sobre la actividad anticancerígena del lapacho; y la actividad contra el VIH”.

Principios activos

Los principales constituyentes de la corteza son **naftoquinonas**, de las cuales destacan, entre otras: **lapachol** (3-4%), deoxilapachol, lapachenol, α y β -lapachona, menaquinona-1, etc. El lapachol, su principal constituyente, presenta una estructura química similar a la vitamina K, aunque no posee propiedades antihemorrágicas.

La corteza contiene también aceite esencial (0,55-1,50%), compuesto principalmente por sesquiterpenos.

Otros componentes

6-O-ayugol, anisaldehído, ácido anísico, antraquinonas (preferentemente en la madera), ácido trimetoxibenzoico, rutinósido, coenzima Q, ceras (1%), saponinas esteroideas (3-4%), resinas (3-4%), taninos, kigelina, ftiolol, quercetina, carnosol, cicloolivilo y ariltetralino (lignanos), vainillina y ácido vainílico.

Acciones farmacológicas

Actividad antitumoral

El lapacho es considerado desde hace años como agente antitumoral. Aunque los estudios científicos realizados hasta la fecha han arrojado algunos resultados alentadores, aún quedan por dilucidar ciertos aspectos íntimos de su mecanismo de acción y la variabilidad de la respuesta observada en humanos. Dicha actividad sobreviene fundamentalmente por el lapachol y la β -lapachona.

Uno de los primeros ensayos con el extracto acuoso de la corteza de lapacho fue efectuado en la Universidad de Pernambuco (Brasil), donde su administración a ratas demostró una actividad inhibitoria del 44% en modelos experimentales de sarcoma Walker-256. Por su parte, el lapachol mostró un mejor rendimiento (50%) y un porcentaje de inhibición sobre otro tipo de tumores como el sarcoma ascítico Yoshida, y el linfosarcoma Murphy-Sturm, del orden del 82%. En ese sentido la β -lapachona había demostrado una actividad antitumoral algo menor.

En base a estos resultados preliminares, en el año 1968 el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos determinó que el lapacho contenía principios activos suficientes para iniciar los ensayos como droga antitumoral. A tal fin y tras finalizar los estudios preclínicos y toxicológicos, se realizó un ensayo clínico en pacientes con leucemia mielocítica crónica recidivante. Se concluyó que la actividad antitumoral demostrada *in vitro* estaría determinada por la combinación de varios principios activos ya que tanto el lapachol como la β -lapachona administrados por separado en humanos no habían arrojado resultados antineoplásicos significativos.

Posiblemente los pobres resultados podrían tener relación con la baja absorción oral del lapachol, ya que los niveles en sangre nunca alcanzaron los 30 mg/ml, cantidad crítica para una respuesta antitumoral de dosis de 50 mg/Kg. Del mismo modo el suministro de dosis muy altas (tóxicas) para encontrar una actividad positiva hizo que perdieran interés futuros estudios realizados por ese centro, los cuales fueron finalizados totalmente en la década de los 70.

Sin embargo, tiempo después, un estudio realizado en 1980 hace referencia al efecto del lapachol en 9 pacientes humanos con diversos cánceres (hígado, riñón, mama, próstata, cuello uterino). Este estudio informó que lapachol puro fue capaz de reducir los tumores, y reducir el dolor causado por ellos, con 3 de estos pacientes alcanzando la remisión completa.

Se informó que otras quinonas, incluyendo la β -lapachona, proporcionan una actividad antitumoral significativa en cánceres tales como leucemia promielocítica, próstata, glioma maligno, colon, hepatoma, mama, ovario, páncreas, líneas celulares de mieloma múltiple y líneas celulares resistentes a fármacos. Se ha sugerido que el mecanismo de acción de este constituyente es la inhibición de IDO1; esto significa que funciona mejor en líneas celulares de cáncer que dependen de esta enzima para permanecer intactas.

De Sousa NC et al., (2009), informa que las naftoquinonas encontradas en *T. avellanedae* mostraron una potente citotoxicidad contra varias líneas celulares de cáncer, y menor toxicidad frente a ciertas líneas celulares humanas normales que el fármaco mitomicina. La versión sintética de β -lapachona ha mostrado resultados similares pero con más efectos secundarios.

En cuanto al mecanismo de acción, una característica general inherente a la actividad de la β -lapachona y el lapachol se centra, en la capacidad de estos compuestos de inhibir el metabolismo de obtención de oxígeno por las células tumorales. Como resultado de ello se generan radicales libres que ejercen un efecto destructor sobre los ácidos nucleicos de dichas células. Ello posiciona a las naftoquinonas del lapacho dentro de un espectro de actividad diferente al de otros fármacos antineoplásicos.

También se ha descrito que el lapachol interfiere la biosíntesis de pirimidina mediante la inhibición de la dihidrofolato deshidrogenasa, dando como resultado una disminución del pool de nucleótidos. Se ha sugerido la posibilidad de combinar lapachol con otros agentes pirimidínicos en quimioterapia oncológica. Además, el lapachol tendría un efecto inhibitorio de la ribonucleótido-reductasa, enzima responsable de la replicación de ADN subyacente en muchas células tumorales.

Según algunos autores, la β -lapachona actuaría de forma similar a los compuestos naturales camptotecina y topotecan, es decir, por inhibición de la ADN topoisomerasa I. Este tipo de inhibición parece ser eficaz en algunos tipos de cáncer tales como el de pulmón, mama, colon, próstata y melanoma maligno.

Actividad antiinfecciosa

-Actividad antimicrobiana: ha demostrado claramente acciones de amplio espectro contra una serie de microorganismos causantes de enfermedad incluyendo bacterias tales como diversas cepas de *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Brucella* y *Bacillus subtilis*. Estos efectos se sugieren a través de las diversas naftoquinonas contenidas en la corteza:

- El lapachol puede ejercer una actividad inhibitoria sobre estafilococos y estreptococos.
- Por su parte, la lapachona, ejerce una actividad contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhimurium*.

Sin embargo, ningún extracto de *Tabebuia spp.* produce efectos antibacterianos eficaces contra *E. coli*.

Uno de los mecanismos antimicrobianos que se le asignan a la corteza de lapacho está relacionado con su capacidad de intoxicación respiratoria mitocondrial de las naftoquinonas, interfiriendo con el transporte de electrones de manera similar a su actividad antitumoral.

-Actividad antiparasitaria: La actividad antiparasitaria sobre *Trypanosoma cruzi* (responsable del Mal de Chagas) por parte del lapachol demostró ser efectiva únicamente in vitro, ya que en presencia de sangre se anula el efecto. En cambio, esto no ocurre con el derivado sintético alil- β -lapachona que se comporta como tripanosomicida aun en presencia de sangre.

La administración oral de corteza de lapacho evidenció una actividad protectora de la piel del 97% frente a la penetración de larvas de *Schistosoma mansoni*. Dicha actividad fue

relacionada con la presencia de lapachol (0,9%) y terpenoides en la dieta suministrada a ratas durante 3 días. Por su parte, la lapachona ha demostrado poseer actividad inhibidora frente a *Leishmania*.

-Actividad antimicótica: En los primeros trabajos efectuados en la década de los 60 ya se había podido comprobar la actividad *in vitro* de las naftoquinonas del lapacho frente a *Candida albicans* y *Trichophyton spp.* También se ha demostrado la efectividad del lapachol para tratar casos de candidiasis. El lapachol tiene un efecto relevante contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, etc., similar a la anfotericina B. Se cree que la actividad antifúngica presunta del lapachol se debe a su interacción con la membrana celular. En cuanto a la actividad fungicida de la β -lapachona frente a la *Candida albicans* es mayor que la ejercida por el ketoconazol.

-Actividad antiviral: La acción conjunta de las hidrox-naftoquinonas ha demostrado ser activa frente a cuatro cepas de la gripe, polio y virus de la estomatitis vesicular. A su vez, el lapachol es activo frente al virus Epstein-Barr y frente al virus del *Herpes simplex* (tipo I y II), interfiriendo sobre los mecanismos enzimáticos necesarios para su replicación y SIDA. En cuanto a la β -lapachona, presenta una actividad inhibidora *in vitro* de la transcriptasa inversa frente a algunos retrovirus relacionados con patologías tales como mieloblastosis aviaria, leucemia murina y el SIDA.

Actividad antiinflamatoria

Se ha demostrado que la β -lapachona produce efectos antiinflamatorios, mediante la modulación de diversas moléculas inflamatorias (inhibición de la óxido nítrico sintetasa inducible, expresión de citocinas y MMPs) y múltiples vías de señalización. Se ha sugerido como agente terapéutico preventivo en enfermedades asociadas con neuroinflamación.

Actividad inmunoestimulante

La corteza de lapacho presenta actividad inmunomoduladora. Existen ensayos que indican que son necesarias mínimas dosis de naftoquinonas para lograr un efecto inmunoestimulante con esta especie, sin perjuicio de toxicidad.

Otros

Actividad antipsoriásica

Según un estudio *in vitro*, se demostró que el lapachol y sus análogos tienen efecto antipsoriásico inhibiendo el crecimiento de la línea celular de queratinocitos humanos HaCat y reduciendo la inflamación. Los autores del estudio concluyeron que en efecto, el compuesto β -lapachona demostró una eficacia comparable al agente antipsoriásico antralina en la inducción de daño a las membranas celulares de las células de los queratinocitos.

Actividad antidepresiva y antioxidante

El ácido caféico contenido en *T. avellanae*, produjo tanto efectos antioxidantes como efectos antidepresivos. Estos efectos sobre los estados depresivos se observaron a través de la modulación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).

Se han descubierto 6 glicósidos de fenilpropanoides en el extracto acuoso de *T. avellanae*, y se sugirió que proporcionan una fuerte actividad antioxidante, así como una inhibición moderada de la enzima CYP3A4.

Actividad antinociceptiva

En la medicina herbolaria sudamericana el lapacho se ha utilizado como analgésico durante mucho tiempo. Su mecanismo de acción no se conoce pero se cree que es debido a su efecto sobre el sistema de adenosina. Recientemente, se demostró que el extracto acuoso de corteza interna tiene cierto efecto antinociceptivo en modelos animales. El extracto acuoso se administró oralmente para estudiar animales en tres concentraciones diferentes, 100, 200 y 400 mg/kg, lo que redujo la nocicepción producida por formalina (el modelo de formalina es el modelo más utilizado para explicar el dolor y el mecanismo analgésico, con mejores resultados que los que utilizan estimulación mecánica) en un 49,9%, 63,7% y 43,8%, respectivamente.

Se encontró que el extracto acuoso de lapacho posee efectos antinociceptivos, así como antiedematógenos en ratas y el mecanismo de acción se asoció con el sistema de adenosina. Estos resultados validan algunos de sus usos tradicionales como el analgésico y sus aplicaciones anti-inflamatorias.

Indicaciones tradicionales

La corteza por vía interna como astringente, antianémica, hipotensora, revitalizante, hipoglucemiante, antiinfecciosa urinaria y antitumoral (leucemias).

Interacción entre fármacos y enfermedades

Los pacientes que se encuentren en tratamiento anticoagulante deberán abstenerse de la toma de extractos de corteza de lapacho sin previa consulta con un facultativo ya que las naftoquinonas pueden incrementar dicho efecto.

No se recomienda el uso de lapacho durante tratamientos para el corazón con digoxina o digitálicos.

Contraindicaciones

No se recomienda el uso de lapacho durante el embarazo por peligro de aborto y teratogenicidad. Tampoco se recomienda prescribirlo durante la lactancia.

En caso de gastritis o úlcera gastroduodenal no se recomienda su uso ya que los taninos pueden irritar la mucosa gástrica.

Toxicología

Se han evidenciado en algunos pacientes cuadros de náuseas, diarrea, mareos y vómitos. El iniciar tratamientos con lapacho requiere breves períodos de toma. Los pacientes que consumen lapacho pueden tener una coloración más oscura de su orina.

Bibliografía

- Awang D. *Tabebuia rosea*. Canadian Pharmaceutical Journal 1988; 5:323.
- Bachur N, Gordon SL, Gee MW, Kon H. NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinine anticancer agents to free radicals. Proc Natur Acad Sci 1979; 76:954.
- Boveris A, Stoppani AO, Docampo R, Cruz FS. Superoxide anion production and trypanocidal action of naphthoquinones on *Trypanosoma cruzi*. Comp Biochem Phys 1978; 327-29.
- Chiang J. et al. Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus analog terminal repeat-directed gene expression and virus replication. Proc. Natl. Acad. Sci 1993; 90(5): 1839-42.
- de Miranda FG, Vilar JC, Alves IA, Cavalcanti SC, Antonioli AR (2001). Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of *T. avellaneda* Lor. ex Griseb. inner bark aqueous extract. BMC Pharmacol. 1:6-10.
- de Sousa NC, de Rezende AA, da Silva RM, Guterres ZR, Graf U, Kerr WE, Spanó MA. Modulatory effects of *Tabebuia impetiginosa* (Lamiales, Bignoniaceae) on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. Genet Mol Biol. 2009; 32:382-388.
- Duke J: Hierbas con potencial anti-SIDA. Medicina Holística 1991; 28:39-43.
- Duke JA. Handbook of Medicinal Herbs 2nd ed. Boca Raton, FL. CRC Press 2002.
- Ferreira de Santana C, Gonzalves de Lima O, DÁlbuquerque IL, Lacerda AL, Martins DG. The antitumour and toxic properties of substances extracted from the Wood of *tabebuia avellaneda*. Rev Inst Antib Univ Federal de Pernambuco. Recife 1968; 8:89-94.
- Freitas AE, Moretti M, Budni J, Balen GO, Fernandes SC, Veronezi PO, Heller M, Micke GA, Pizzolatti MG, Rodrigues ALS. (2013). NMDA Receptors and the L-Arginine-Nitric Oxide-Cyclic Guanosine Monophosphate Pathway Are Implicated in the Antidepressant-Like Action of the Ethanolic Extract from *Tabebuia avellaneda* in Mice. Journal of Medicinal Food. vol. 16. 11. 1030-1038.
- Gentry A. A synopsis of Bignoniaceae Ethnobotany and Economic Botany. Annals of the Missouri Botanical Garden 1992; 79: 53-64.
- Gilbert B, de Souza JP, Fascio M. Schistosomiasis, protection against infection by terpenoids. An Acad Brasil Cienc Rep Suppl 1984; 2: 16-21.
- Girard M, Kindack D, Dawson BA. Either IC, Awans DV, Gentry AH. Naphthoquinone constituents of *Tabebuia* sp. J Nat Prod 1988; 51:1023-4.
- Giuraud P, et al. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and B-lapachol. Planta Med. 1994; 60:373-74.
- Guilherme Goncalves de Miranda F, Carvalho Vilar J, Nunes Alves IA, de Holanda Cavalcanti SC, Antonioli AR. (2011). Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of *Tabebuia avellaneda* Lor. ex Griseb. inner bark aqueous extract. BMC Pharmacology. 1(1):6.
- Guiraud P. Antimicrobial activity of *tabebuia* spp. Planta Medica 1994; 60:373.
- Gupta M., editor 270 plantas medicinales Iberoamericanas. CYTED, UNESCO: Colombia, 1995.
- Hamburger MO, Cordell GA. Furanonaphthoquinones from *Tabebuia avellaneda*. Intern. Congress on Natural Products Research. American Society of Pharmacognosy. 29th Annual meeting of the American Society of Pharmacognosy. Utah. Poster, 1988.
- Hartwell J. Plants used against cancer. A survey. Quarterman, Lawrence, Massachusetts, 1982.
- Hollie E. Flick, Judith M. LaLonde, William P. Malachowski and Alexander J. Muller. (2013). The Tumor-selective cytotoxic Agent β -Lapachone is a potent Inhibitor of IDO1. International Journal of Tryptophan Research. 6 35-45.
- Ikegawa T, Ikegawa N. Tsukada M. Furonaphthoquinone derivatives, antitumour agents containing them and their isolation from *tabebuia avellaneda*. Patent-Japan Kokai Tokyo Koho-61 196.576, 1988.
- Jiménez-González FJ, Veloza LA, Sepúlveda-Arias JC. (2013). Anti-infectious activity in plants of the genus *Tabebuia*. Univ. Sci. Vol 18. 3. 257-267.

- Jones K. Pau d'Arco: Immune Power from the Rainforest. Healing Arts Press. USA, 1994.
- Kreher B. Chemische und Immunologische Untersuchungen der drogen *Dionaea muscipula*, *Tabebuia avellanedae*, *Euphorbia resinifera* und *Dadhe mezereum* sowie ihrer Präparate. Dissertation of the faculty of Chemistry and Pharmacy of Ludwig-Maximilians University, Munich, June 1989.
- Lee EJ, Ko H-M, Jeong Y-H, Park E-M, and Hee-Sun Kim H-S. (2015). β -Lapachone suppresses neuroinflammation by modulating the expression of cytokines and matrix metalloproteinases in activated microglia. *Journal of Neuroinflammation*. 12:33.
- Maorong Suo, Tomihisa Ohta, Fumihide Takano, and Shouwen Jin. (2013). Bioactive Phenylpropanoid Glycosides from *Tabebuia avellanedae*. *Molecules* 2013. 18. 7336-7345.
- Merritt P, Snyder L. Pharmacology of β -lapachone and lapachol. *Cyberbotanica*. Univ de Texas. May 30, 1997.
- Muller K, Sellmer A, Wiegrabe W. Potential antipsoriatic agents: lapachol compounds as potent inhibitor of HaCaT cell growth. *Journal of Natural Products* 1999; 62(8):1134-6.
- Murray MT, Pizzorno JE. *Encyclopedia of natural medicine* 2nd ed. PA4Rocklin, CA: Prima Pub., c1998. (p 967-972).
- Nagata K, et al. Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinone analogs. *Antimicrobial Agents Chemother*. 1998; 42(3): 700-2.
- Ortiz Morales M: Pruebas antimicóticas y toxicidad general en 100 especies vegetales de la etnia chacobo. Univ. Mayor San Andrés. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, 1995.
- Pinto A, Pinto C, Pinto M, Rita R, Pexxella C, Castro S. Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *tabebuia* spp. *Arzneimittelforschung* 1997;47(8):74-9.
- Portillo A, et al. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol*. 2001; 76(1): 93-8.
- Rao K, et al. Recognition and evaluation of lapachol as antitumor agent. *Cancer Research* 1968; 28:1952-4.
- Smith S, Douglas K. Inhibition of ribonucleotide reductase by a flavone (quercetin) and a hydroxyquinone (lapachol). *IRCS Med Sci* 1986; 14:541.
- Steven Bratman & D. Kroll. *Natural Health Bible*. Prima Publishing 1999.
- Suo M, Ohta T, Takano F, Jin S. Bioactive Phenylpropanoid Glycosides from *Tabebuia avellanedae*. *Molecules* 2013, 18(7), 7336-7345.
- Tan G, Pezzutto J, Kinghorn A, Hughes S. Evaluation of natural products as inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Journal of Natural products* 1991; 54(1):143-54.
- Taylor, L. (2005). *The healing power of rainforest herbs: A guide to understanding and using herbal medicinals*. Garden City Park, NY: Square One Publishers.
- Tylor, Leslie. *Herbal Secrets of the Rainforest*, 2nd ed. Alabny (NY): Sage Press, Inc 2002.
- Ueda S, Tokuda H. Inhibitory effect of *Tabebuia avellanedae* constituents on tumor promotion. *Planta Medica* 1990; 56:669.
- Villegas J, Amato S, Castro I, Castro O, Jacobson U. 4-aryltetralin lignin and furanonaphthoquinones from *tabebuia palmeri* R. *Fitoterapia* 1995;46(8):281-2.
- Wagner H. 74. Structure determination of new isomeric naphthol (2, 3-b) furan-4,9-diones from *tabebuia avellanedae* by selective IEPT technique. *Helvetica Clinica Acta (separata)* 1989; 2:659-67.
- Wagner H. In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico and femtogram quantities of cytostatic agents. *Arzneimittel-Forschung* 1988; 38:273-6.
- Willar T. *Tabebuia avellanedae* Textbook of Natural Medicine. Pizzorno J and Murray M, 1987.