

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

REVISTA FARMACEUTICA

Rev. Farm. 161 – N° 1 – 2019
BUENOS AIRES – ARGENTINA



[CONSEJO
DIRECTIVO](#)

[COMITÉ DE
PUBLICACIONES](#)

[MIEMBROS](#)

[SUMARIO](#)

[REGLAMENTO](#)

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

REVISTA FARMACEUTICA

VOLUMEN 161– Nº1 - Año 2019

SUMARIO



USO RACIONAL DEL CANNABIS EN TERAPÉUTICA HUMANA

Virginia MARTINO, Alberto GURNI, Carlos GAOZZA, Mario LOS, Nélica MONDELO, Marcelo NACUCCHIO, Alberto DÍAZ, Rubén MANZO, María Luz MARTINEZ y Marta SALSEDUC



LACTONAS SESQUITERPÉNICAS: PROMISORIO GRUPO DE COMPUESTOS NATURALES BIOACTIVOS

Virginia Susana Martino & Valeria Patricia Sülsen



[CONSEJO
DIRECTIVO](#)

[COMITÉ DE
PUBLICACIONES](#)

[MIEMBROS](#)

[SUMARIO](#)

[REGLAMENTO](#)

Vo-lumen 161
Nº 1 Año 2019
Fundada 1858
COMITÉ DE PUBLICACIÓN
EDITORIAL BOARD

Coordinador:
Acad. Nestor Caffini
Coordinador Alterno:
Alberto Gurni
Miembros:
Acad. Gabriel Gutkind
Acad. Silvia Hajos
Acad. Virginia Martino
Acad. Marcelo C. Nacucchio
Acad. Maria Luz Pita Martín
Acad. Marco Pizzolato
Acad. Marta Salseduc

Editada por la
Academia Nacional
de Farmacia y Bioquímica
Junín 956 - P.P.
Tel.: (011) 5287-4821
Buenos Aires
E-mail: acad@ffyb.uba.ar
Dirección Postal:
Junín 956 P.P.
1113 Buenos Aires - Argentina
<http://www.anfyb.com.ar>

La presente edición
se terminó de imprimir en diciembre de 2018

REVISTA FARMACÉUTICA

Editada por la
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Personería Jurídica Resol. Nº 1762-30/8/1968

CONSEJO DIRECTIVO 2017-2019

Presidente
Acad. Gabriel Mato
Vice-Presidente
Acad. Marta M. Salseduc
Secretario General
Acad. Manuel R. Limeres
Prosecretario
Acad. Nestor Caffini
Tesorero
Acad. Osvaldo Cascone
Protesorero
Acad. Virginia Martino
Vocales Titulares
Acad.
Acad. Juan Pablo F.C. Rossi
Acad. Francisco J. Stefano
Vocales Suplentes
Acad. Roberto Coco
Acad. Rolando Rossi
Revisores de Cuentas
Acad. Miguel Ángel Caso
Acad. Acad. Miguel D' Aquino
Acad. Marco Pizzolato

Las ideas que se exponen en la Revista son de exclusiva responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente la opinión de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

[CONSEJO
DIRECTIVO](#)

[COMITÉ DE
PUBLICACIONES](#)

[MIEMBROS](#)

[SUMARIO](#)

[REGLAMENTO](#)

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ACADÉMICOS TITULARES

Acad. María Cristina Añón
Acad. Carlos M. Baratti
Acad. Mirta J. Biscoglio
Acad. Alberto A. Boveris
Acad. Nestor O. Caffini
Acad. Clyde N. Carducci
Acad. Ricardo A. Caro
Acad. Osvaldo Cascone
Acad. Miguel A. Caso
Acad. Roberto Coco
Acad. Miguel D' Aquino
Acad. Tomás de Paoli
Acad. Alberto Diaz
Acad. Jorge Errecalde

Acad. Carlos H. Gaozza
Acad. Hector I. Giuliani
Acad. Carlos A. Gotelli
Acad. Alberto Gurni
Acad. Gabriel O. Gutkind
Acad. Silvia Hajos
Acad. Manuel Limeres
Acad. Mario A. Los
Acad. Virginia Martino
Acad. Horacio José Gabriel Mato
Acad. Marcelo C. Nacucchio
Acad. María Luz Pita Martín de
Portela

Acad. Marco Pizzolato
Acad. Edgardo Poskus
Acad. Otmaro E. Roses
Acad. Juan Pablo F.C. Rossi
Acad. Rolando Rossi
Acad. Alfredo Salibian
Acad. Marta M. Salseduc
Acad. Norma Sterin de Speziale
Acad. Francisco J.E. Stefano
Acad. Marcelo Luis Wagner
Acad. Regina L. W. de Wikinski

ACADÉMICOS EMÉRITOS

Acad. Sem M. Albonico
Acad. Arnaldo L. Bandoni

Acad. Mateo Chekherdeman
Acad. Alfredo A. Hager

Acad. Ronaldo Meda
Acad. Modesto C. Rubio

[CONSEJO
DIRECTIVO](#)

[COMITÉ DE
PUBLICACIONES](#)

[MIEMBROS](#)

[SUMARIO](#)

[REGLAMENTO](#)

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

ARGENTINA

Acad. Daniel Allemandi

Acad. Carlos Bregni

Acad. Marcelo O. Cabada

Acad. Oscar H. Fay

Acad. Raul C. Fazio

Acad. Nilda Ester Fink

Acad. Carlos Alberto Fossati

Acad. Silvia Gold

Acad. Ruben H. Manzo

Acad. María L. Martinez

Acad. Nélide Mondelo

Acad. Aldo D. Mottino

Acad. Elsa M. Nadalin

Acad. Jorge O. Nicolini

Acad. Otto A. Orsingher

Acad. Ana Maria Pechen
D'Angelo

Acad. Gabriela Del Valle

Perdigón

Acad. Clelia M. Riera

Acad. Víctor Romanowski

Acad. Daniel O. Sordelli

Acad. Marcelo D. Squassini

Acad. Alejandro Vila

Acad. María Guillermina Volonté

ALEMANIA

Acad. Pablo Steinberg

BRASIL

Acad. Aluísio Pimenta

Acad. Caio Romero Cavalcanti

CHILE

Acad. Aquiles Arancibia Orrego

Acad. Marco A. Montes Guyot

Acad. Rosa I. Morán Gana

Acad. Wanda Quilhot Palma

COLOMBIA

Acad. Fleming Martínez

Rodríguez

CUBA

Acad. Ricardo Galvis

Acad. Héctor Zayas Bazan y
Perdomo

[CONSEJO
DIRECTIVO](#)

[COMITÉ DE
PUBLICACIONES](#)

[MIEMBROS](#)

[SUMARIO](#)

[REGLAMENTO](#)

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

ECUADOR

Acad. Julio F. Araoz
Acad. Eduardo Goetchel

ESPAÑA

Acad. María del Carmen Francés Causapé
Acad. Tomás Adzet Porredón
Acad. Francisco Zaragoza García
Acad. Eduardo Mariño Hernández
Acad. Miguel Ylla Catalá Genis
Acad. Antonio Monge Vega

ESTADOS UNIDOS

Acad. Jorge R. Barrio
Acad. Jorge D. Brioini
Acad. Marcel E. Nimni

FRANCIA

Acad. Jean Marc Aïache
Acad. Paul Fleury
Acad. Carlos Soto

ITALIA

Acad. Stefano Govoni

MEXICO

Acad. Pedro Joseph Nathan

PANAMA

Acad. Ceferino Sánchez

PARAGUAY

Acad. Luis H. Berganza

PERU

Acad. José Amiel Pérez

URUGUAY

Acad. Jorge Ares Pons
Acad. Cayetano Cano Marotta
Acad. Cosme de los Santos Carvallido
Acad. Uberfil Delbene Garate
Acad. Pietro Fagiolino
Acad. Raquel Lombardo de Bertolaza
Acad. Justo Emilio Menes
Acad. Patrick Moyna
Acad. Anibal Alberto Olmos Ferreira
Acad. Oscar Polla Bermudez
Acad. Joaquin E. Royer Meicoso

VENEZUELA

Acad. José Luis Andrade

ACADÉMICOS HONORARIOS

ARGENTINA

Acad. Juan Carlos Bagó
Acad. Juan Modesto Dellacha
Acad. Ramón A. de Torres

BRASIL

Acad. Evaldo de Oliveira

ESPAÑA

Acad. Benito del Castillo Garcia
Acad. María Teresa Miras Portugal
Acad. Federico Mayor Zaragoza

ITALIA

Acad. Rodolfo Paoletti

[CONSEJO
DIRECTIVO](#)

[COMITÉ DE
PUBLICACIONES](#)

[MIEMBROS](#)

[SUMARIO](#)

[REGLAMENTO](#)

USO RACIONAL DEL CANNABIS EN TERAPÉUTICA HUMANA

Virginia MARTINO^{1,*}, Alberto GURNI¹, Carlos GAOZZA¹, Mario LOS¹, Néida MONDELO¹, Marcelo NACUCCHIO¹, Alberto DÍAZ¹, Rubén MANZO¹, María Luz MARTINEZ² y Marta SALSEDUC¹

¹ Sección de Ciencias Farmacéuticas y Farmacológicas

² Sección de Ciencias Aplicadas a la Salud

Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, Junín 956 CABA

*Autora a quien dirigir la correspondencia. E-mail: gnosia16@gmail.com

INDICE

Resumen	6
Summary	7
CONSIDERACIONES INICIALES	7
INTRODUCCIÓN	8
ASPECTOS BOTÁNICOS	8
ASPECTOS QUÍMICOS	10
ASPECTOS FARMACOGNÓSTICOS	11
ASPECTOS FARMACOTÉCNICOS	12
ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	13
ASPECTOS LEGALES	17
CONSIDERACIONES FINALES	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

RESUMEN

En los últimos años se ha suscitado un interés creciente en las aplicaciones médicas de productos derivados de cannabis. *Cannabis sativa* L. (Cannabáceas) contiene numerosos compuestos químicos denominados cannabinoides, de los cuales los más importantes son tetrahidrocannabinol y cannabidiol. En la actualidad existen diversas especialidades medicinales que cuentan con aprobaciones sanitarias a nivel internacional en formas farmacéuticas de uso oral y que contienen derivados de cannabis sintéticos y naturales: dronabinol, nabilona, nabiximols y cannabidiol. También se ha difundido el uso de aceite de cannabis en el tratamiento empírico de diversas afecciones como la epilepsia refractaria, el dolor neuropático, el cáncer y el glaucoma. Las indicaciones médicas que a la fecha son reconocidas por distintas autoridades regulatorias de alta vigilancia para productos farmacéuticos conteniendo mezclas de los componentes principales (tetrahidrocannabinol - cannabidiol) del cannabis, derivados sintéticos o compuestos purificados (cannabidiol), son las siguientes: alivio de la rigidez muscular en la esclerosis múltiple, en síntomas asociados al dolor neuropático, alivio de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia y disminución de convulsiones asociadas con epilepsia refractaria a otros tratamientos. En la República Argentina se ha creado un Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados en la órbita del Ministerio de Salud. El objetivo de este programa es supervisar la investigación con fines médicos y científicos de las propiedades de la planta de cannabis y sus derivados y garantizar a los pacientes que se

registren en dicho programa el aprovisionamiento de los productos necesarios para su tratamiento. Si bien existe un cuerpo importante de información sobre las actividades farmacológicas de los compuestos presentes en cannabis, la formulación de medicamentos eficaces y seguros constituye un desafío que incluye la profundización de las investigaciones sobre sus efectos, la biodisponibilidad de los activos y las vías de administración, con ensayos clínicos controlados que permitan obtener resultados más concluyentes.

SUMMARY

RATIONAL USE OF CANNABIS IN HUMAN THERAPEUTICS

During the last years, a great interest on medical applications of *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae) derived products has grown up. It contains a class of chemical compounds known as cannabinoids, the most important of which are tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Different medical products have actually achieved sanitary international level approval for pharmaceutical forms of oral use derivated from both synthetic and natural cannabinoids as: dronabinol, nabilone, nabiximols and cannabidiol. The use of cannabis oil for empirical treatment of several illnesses as refractive epilepsy, neuropathic pain, cancer and glaucoma has been well and spreadly known. Many authorities nowadays survey a very severe supervision on medical prescriptions which contain several compounds (tetrahydrocannabinol – cannabidiol) from cannabis, synthetic derivatives or purified compounds (cannabidiol). These products bring relief in muscle tension, in multiple sclerosis, symptoms associated to neuropathic pain, nausea and vomiting related to chemotherapy, diminishment of convulsive crisis in refractive epilepsy and other medical treatments. A National Argentine Program for the research and study of the medical use of cannabis and its derivatives has been approved under supervision of the Public Health Ministry. The aim of this program is both, the supervision and research on the medical and scientific properties of this plant to grant registered patients enrolled in this program and assure the availability of the pharmaceutical product to undergo their treatment. Although there is wide information on the pharmacological effects of cannabis compounds, more secure pharmaceutical preparations, deeper research on the side effects and different ways for administration in clinical controlled studies would allow to reach more safe, concordant and conclusive results. It is the aim of this paper to inform and discuss about this item in order to clear up and minimize eventual risk of any unsuitable use.

Palabras clave: Cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, aplicaciones clínicas.

Keywords: Cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, clinical applications

CONSIDERACIONES INICIALES

La investigación vinculada al uso terapéutico del cannabis medicinal continúa generando información valiosa acerca de sus potenciales beneficios y riesgos. Han proliferado artículos de todo tipo asociados al uso de sus componentes individuales, mezclas purificadas de la planta o derivados sintéticos en formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras.

Muchos pacientes y agentes de la salud están considerando a los productos del cannabis o a sus principios activos como una alternativa para el tratamiento de afecciones que no tienen respuesta a las drogas convencionales.

En los últimos tiempos se ha preconizado el uso del denominado “aceite de cannabis” en el tratamiento empírico de diversas afecciones como la epilepsia refractaria, el dolor neuropático, el cáncer y el glaucoma. Esto ha creado una gran expectativa en los pacientes y sus familiares que han cifrado grandes esperanzas en este producto. Es posible encontrar en internet sitios donde describen diversos productos obtenidos de cannabis como aceite puro, aceite esencial, aceite de cannabis terapéutico, entre otros, con múltiples y variadas aplicaciones en el tratamiento del cáncer, en dolores articulares, en cosmética, para el tratamiento de psoriasis, asimismo como tutoriales con la forma de preparar dicho aceite en forma casera o artesanal. Este cúmulo de información induce a confusión y puede llevar a una equívoca elección del producto apropiado para una determinada afección.

El objetivo de este documento es brindar información científica actualizada acerca del origen de los distintos productos que se pueden obtener del cannabis, sus efectos farmacológicos y sus usos terapéuticos. El documento incluye aspectos botánicos, químico-analíticos de la planta y sus productos, farmacológicos, toxicológicos y legales. Es la intención de este documento informar, analizar y reflexionar acerca del tema para poder esclarecer y minimizar los potenciales riesgos de un uso inapropiado.

INTRODUCCIÓN

La planta de cannabis y sus preparaciones han sido usadas por milenios con fines medicinales, industriales, religiosos y recreacionales. Es una droga usada desde la antigüedad por los médicos ayurvédicos árabes y chinos como analgésica (Mechoulan *et al.*, 2014). Los ejércitos de Napoleón la introdujeron en Europa, donde se utilizó como medicamento para la epilepsia, migrañas y neuralgias.

El cannabis es el producto más usado en la actualidad como droga de abuso y su uso está prohibido en la mayoría de los países. Más de 192.2 millones de personas hacen abuso de esta droga (WHO, 2018a).

El cáñamo, cannabis, cáñamo de la India o cáñamo americano (USP 1873) consiste en las sumidades floridas secas de las plantas pistiladas de *Cannabis sativa* L. El cannabis y sus preparaciones fueron eliminados de la USP-NF en el año 1942 y a partir de 1970 pasó a formar parte de la lista de sustancias controladas (Schedule I). En la Farmacopea Argentina figuró hasta la cuarta edición (1956).

Si bien el cáñamo está constituido por las inflorescencias femeninas desecadas de *Cannabis sativa*, provistas de resina, hay sin embargo diferentes preparaciones cuyo nombre varía según las regiones donde se utiliza. Se pueden distinguir formas de la hierba como la marihuana (sumidades floridas mezcladas o no con tabaco), kiff, bhang y formas de la resina como hashish o hachís y charas o esencia de hashis o hashish líquido.

En este documento se hará referencia **sólo** a los usos medicinales del cannabis, de sus preparaciones y de sus principios activos.

ASPECTOS BOTÁNICOS

Desde el punto de vista botánico, se acepta que el “cáñamo” pertenece a una sola especie: *Cannabis sativa* L. de la familia Cannabáceas (Fig.1) (The Plant List). Se considera que las variedades botánicas *C. sativa* var. *indica* y *C. sativa* var. *ruderalis* son sinónimos de *C. sativa* (The Plant List).

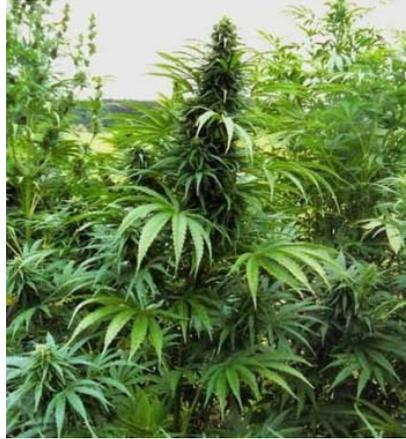


Figura 1. *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae).

El “cáñamo” es una planta que se cultiva para obtener sus semillas y la fibra que proveen sus tallos, pero también es cultivada para obtener sus inflorescencias femeninas y la resina con fines recreacionales y por sus propiedades medicinales. Así, se puede distinguir un cáñamo “tipo fibra” (hemp, en inglés) cultivado con fines industriales y un cáñamo “tipo droga” con usos recreacionales y medicinales. Ambos varían en sus características y contenido de principios activos (WHO, 2018b).

El “cáñamo” presenta numerosas variedades de cultivo. Estas variedades pueden ser referidas como “quimiotipos”, entendiéndose por tales individuos morfológicamente idénticos entre sí pero que poseen composiciones químicas diferentes. Se los puede considerar “razas químicas”.

Se trata de una especie dioica, anual, herbácea, robusta, erecta de 1-2 o más metros de altura, áspera, pubescente. Hojas pecioladas, alternas u opuestas con flores masculinas que se presentan en amplias panojas y flores femeninas dispuestas en densas inflorescencias. Las flores femeninas están envueltas por una bráctea donde se encuentran las estructuras que producen la mayor cantidad de resina (Dimitri,1999).

Las estructuras celulares más características del “cáñamo” son los llamados “pelos secretores” o “pelos glandulares” que constan de un pie pluricelular que termina en dos células secretoras que producen la resina, la cual se almacena en una roseta de células que las rodea (Fig. 2).



Figura 2. Estructuras secretoras de las brácteas que envuelven las flores femeninas del “cáñamo”

ASPECTOS QUÍMICOS

La planta de cannabis tiene una compleja composición química con más de 500 compuestos. El cannabis contiene numerosas sustancias denominadas genéricamente cannabinoides, caracterizadas por tener una estructura carbocíclica de 21 átomos de carbono formada por 3 anillos: ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno (González *et al.*, 2013).

Los principales componentes son: delta 9 tetrahidrocannabinol (THC ó Δ^9 THC), delta 8 tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN)

El THC (Fig. 3) es el cannabinoide con mayor actividad psicoactiva, tiene propiedades hidrofóbicas y solubilidad en lípidos que favorecen su distribución en el organismo. El CBD (Fig. 3) también tiene actividad psicoactiva pero aproximadamente una décima parte de la de THC.

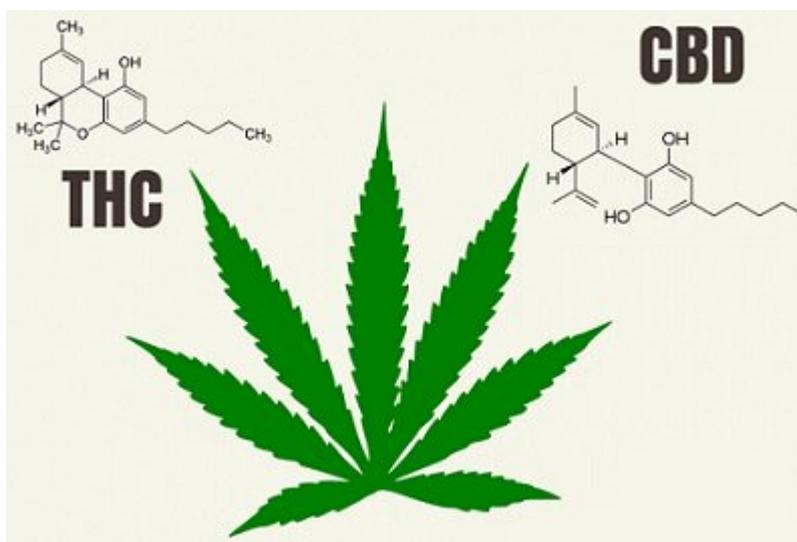


Figura 3. Cannabinoides principales. THC: delta 9 tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol.

Otros cannabinoides presentes en la planta son: cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBC), cannabigerol (CBG), monometil éter del cannabigenol (CBGM), canabitriol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano que aparecen en cantidades diferentes según la variedad. Contiene además otros terpenos (Calvi *et al.*, 2018).

El producto autorizado en varios países denominado **sativex**, para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, contiene THC y CBD en relación 1:1. Es un derivado natural de Δ^9 THC (2,7 mg) y CBD (2,5 mg).

Entre los productos sintéticos aprobados por la autoridad sanitaria se encuentran los siguientes:

Dronabinol. Es el isómero más activo de tetrahidrocannabinol. Corresponde a delta 9-tetrahidrocannabinol y se comercializa bajo la marca **marinol**. Tiene aplicación en el tratamiento de náuseas o vómitos en tratamientos oncológicos que no responden a los antieméticos habituales.

Nabilona. Es un análogo sintético de THC que se comercializa con la marca **cesamet**. Se utiliza como antiemético durante tratamiento oncológico, pero solamente bajo condiciones que permitan controlar al paciente cuidadosamente de la capacidad de nabilona de provocar alteraciones mentales no deseadas.

Se encuentran en la bibliografía trabajos orientados a la producción de cannabinoides. Un primer sector dedicado a ello es el de la biotecnología de plantas a través de la micropropagación de los genotipos seleccionados por mayor producción de fitocannabinoides (Chandra, 2013). Otro sector muy novedoso es el de las empresas especializadas en Biología Sintética para la producción de derivados químicos, en este caso para los derivados de cannabis (Zirpel *et al.*, 2017).

Finalmente, todo esto ha llevado a un fuerte crecimiento de las empresas de biotecnología interesadas en innovadoras producciones y aplicaciones de los cannabinoides. Se mencionan algunas de ellas: Lexaria Bioscience Corp, 22nd Century Group, Inc., GW Pharmaceuticals PLC y Hyasythbio.

ASPECTOS FARMACOGNÓSTICOS

Con el nombre de aceite de cannabis se denomina a un extracto concentrado de aspecto viscoso y pegajoso obtenido por extracción con solventes de las inflorescencias y “cogollos” de la planta de cannabis. Los solventes usados pueden ser hidrocarburos, éter de petróleo, aceite de oliva, todos ellos con la característica común de ser solventes poco polares adecuados para la extracción de los principios activos del cannabis. También se puede usar un solvente más polar como el etanol. Con estos solventes se extraen eficientemente los cannabinoides y otros terpenos. Los métodos de extracción son sencillos y no necesitan aparatos especiales. La extracción puede hacerse con y sin ayuda del calor y una vez obtenido el extracto éste debe concentrarse hasta obtener el residuo viscoso, a baja temperatura o en BM.

El método de preparación del aceite de cannabis consta a grandes rasgos de unos pocos pasos: maceración del material vegetal triturado con el solvente una o dos veces; separación del material vegetal por decantación o filtración a través de algodón o papel; evaporación del solvente a baja temperatura, generalmente a BM. En el caso de la utilización del aceite de oliva se deja reposar el extracto, se decanta el agua, se recoge el aceite y se deja en freezer (-20°C) y se separa el aceite nuevamente del agua congelada. La concentración del extracto es 5 g droga /100 mL solvente y en el caso del aceite de oliva de 5 g/10-20 mL. El uso de un solvente no tóxico debe aconsejarse siempre de modo que se evite el riesgo potencial de residuos perjudiciales para la salud.

En un estudio comparativo de la composición química de los diferentes aceites de cannabis obtenidos por extracción con hidrocarburos, éter de petróleo, etanol y aceite de oliva se vio que los solventes como el éter de petróleo y los hidrocarburos extraían eficientemente cannabinoides y terpenos pero dejan componentes residuales en los extractos que podrían ser perjudiciales para la salud. De modo que de acuerdo a este estudio (Romano & Hazenkamp, 2013) el solvente más apropiado para la preparación del aceite de cannabis sería el aceite de oliva, que es inocuo y extrae tanto terpenos como cannabinoides.

Es de destacar la naturaleza holística del aceite de cannabis, dado que se trata de un producto de origen vegetal. Se ha reportado un efecto sinérgico entre los cannabinoides y otros terpenos presentes en el “aceite de cannabis” que sería el responsable de una mayor actividad de los preparados con respecto a los cannabinoides en estado puro (Russo, 2011).

El método de obtención de aceite de cannabis no debe confundirse con los empleados para obtener otros productos de la planta como el aceite esencial de cannabis (en cuya composición figuran componentes volátiles que le confieren el aroma característico), con el aceite de las semillas de cannabis (aceite fijo conteniendo ácidos grasos y derivados, de las semillas) ni con otros productos obtenidos de la misma planta como el hashish líquido. Estos productos son obtenidos utilizando diferentes partes del cannabis y por diferentes métodos y por ende tienen una composición química diferente al del aceite de cannabis medicinal.

Los pacientes que preparan sus propios extractos y se automedican, muchas veces usan métodos de extracción o formas de administración diferentes que son muy distintas a las empleadas en los ensayos preclínicos o clínicos realizados, de modo que el perfil de compuestos que circula en sangre en uno y otro caso es muy diferente y consecuentemente los efectos terapéuticos también lo pueden ser.

ASPECTOS FARMACOTÉCNICOS

En la actualidad existen distintas vías para la administración de los derivados del cannabis. Los compuestos bioactivos de la planta de cannabis pueden incorporarse al organismo de diferentes maneras: infusión, inhalación, ingestión, administración en piel y mucosas. Hay que valorar bien los beneficios, riesgos y preferencias personales de cada una de las vías antes de decidirse por una u otra. Para ello es importante conocer algunas características farmacológicas de estas sustancias.

La inhalación es la vía más rápida e inmediata y adecuada. Se hace utilizando "vaporizadores", que son unos aparatos que calientan el cannabis y hacen que los principios activos se volatilicen y vayan a los pulmones una vez se han inhalado. El efecto se obtiene en muy poco tiempo tras la inhalación (minutos).

Si bien lo explicitado previamente es correcto, también es cierto que los métodos de administración por vaporización en general no son considerados maneras correctas para dosificar medicamentos, ya que la biodisponibilidad es muy variable, en parte por la variación en la dinámica entre e intra-sujetos del proceso de inhalación que contribuye a una dosificación incierta y por lo tanto también en los niveles plasmáticos alcanzados por los activos.

En general, al administrar una misma cantidad de cannabinoides, compuestos liposolubles, a través de la vía oral, se conseguirán concentraciones plasmáticas diferentes dependiendo de factores como el tipo de la alimentación, estado de saciedad, primer paso hepático, entre otros factores. Las formas farmacéuticas empleadas como por ejemplo aceites y cápsulas presentan una absorción lenta y baja disponibilidad, si bien la gran ventaja es la facilidad de formulación y de dosificación.

Podemos administrar también cannabinoides por absorción oral, ya que la mucosa oral y sublingual permiten una rápida absorción. También pueden emplearse aceites, cápsulas blandas y rígidas, o bien soluciones y/o emulsiones ya sea por sprays o gotas de uso oral y/o chicles.

Pese a lo antedicho, en la actualidad las especialidades medicinales que cuentan con aprobaciones sanitarias a nivel internacional (Fig. 4) se presentan en formas farmacéuticas de uso oral y presentan como activos derivados de cannabis sintéticos y naturales: Dronabinol (Marinol®, Syndros®) Oral (cápsulas o solución) (US Food and Drug Administration, 2016), Nabilone (Cesamet®) Oral (Cápsulas)(US Food and Drug Administration, 2006), Nabiximols (Sativex®) Oral (spray) y Canabidiol (Epidiolex®) Oral (solución)



Figura 4. Productos de cannabis. a) Aceite de cannabis; b) Sativex (THC – CBD); c) Epidiolex (CBD).

La vía de administración tópica podría ser conveniente ya que, por su naturaleza liposoluble, la absorción de los cannabinoides a través de la piel sería bastante eficiente. Esta vía podría ser recomendable para aquellas personas que quieran tratar problemas en las articulaciones, músculos y piel, en el caso que los ensayos clínicos así lo demostraran.

Otra vía que puede ser útil para algunos pacientes es la administración transdérmica. Existe la posibilidad de emplear sustancias mejoradoras de la penetración de los activos por esta vía de manera de facilitar la absorción de THC/CBD. También se han descrito la formulación de cannabinoides en parches transdérmicos los cuales están siendo investigados clínicamente.

La aplicación de cannabinoides por vía oftálmica es muy incipiente pero promisoria.

Se encuentran en desarrollo sistemas nanotecnológicos basados en micro/nanocápsulas y micro/nanoemulsiones, como por ejemplo, liposomas para la administración oral, nasal y tópica de THC/CBD. Se ha demostrado que dichas formulaciones permiten incrementar en forma significativa la biodisponibilidad de los principios activos, reduciendo las dosis necesarias para el logro de los objetivos terapéuticos y así el tiempo de respuesta y efectos colaterales, enmascaramiento del gusto, mejor estabilidad, entre otras ventajas.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

En esta sección nos referiremos al aspecto racional detrás del uso medicinal de cannabis en las patologías humanas con las que se lo ha vinculado de manera errática, anecdótica, derivada de evidencias en estudios *in vitro* o en animales y, en muy pocos casos, a juicio de expertos, en estudios clínicos debidamente controlados. Para ello, hemos seleccionado fuentes de autoridades regulatorias (HPRA, 2018; Health Canada 2018; TGA Australian Government, 2018; ANMAT 2018), académicas (The National Academies of Science, Engineering and Health US, 2018) o publicadas en revistas de alto prestigio internacional (Whiting et al., 2015).

El Journal of the American Medical Association (JAMA) (Whiting et al., 2015), publicó una revisión sistemática de los beneficios médicos de los cannabinoides, seleccionando 79 estudios clínicos en los que fueron comparados con el tratamiento habitual, placebo o el no tratamiento. De éstos, sólo 4 fueron considerados con bajo riesgo de sesgo y una mayoría mostró mejoramiento de síntomas, sin alcanzar significación estadística. Las indicaciones para las cuales estos estudios estaban dirigidos incluyeron: náuseas y vómitos debidas a quimioterapia, estimulación del apetito en VIH/SIDA, dolor crónico, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejia, depresión, desorden de ansiedad, desorden del sueño, psicosis, glaucoma y síndrome de Tourette.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), en 2016, emitió un informe “ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria” (ANMAT, 2018), dedicado a los usos terapéuticos de cannabinoides en el que se seleccionaron 16 revisiones sistemáticas/meta análisis y 2 estudios observacionales y destacó la baja calidad metodológica de muchos de esos estudios, el escaso número de pacientes y un significado clínico asociado a la dirección y magnitud del efecto benéfico con nula significación estadística.

Las indicaciones médicas que a la fecha son reconocidas por distintas autoridades regulatorias de alta vigilancia para productos farmacéuticos conteniendo mezclas de los componentes principales (THC-CBD) del cannabis, derivados sintéticos o componentes individuales purificados (CBD), son las siguientes:

- Alivio de síntomas asociados con la rigidez muscular moderada o grave - espasticidad- de la esclerosis múltiple, cuando otros medicamentos no resultaron efectivos (GW Pharma, 2018a).
- Alivio de síntomas asociados al dolor neuropático en pacientes adultos con esclerosis múltiple y dolor moderado o severo en pacientes con cáncer avanzado que adquirieron tolerancia a dosis altas de opioides (GW Pharma, 2018a).
- Anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con VIH/SIDA (Abbvie, 2017)
- Náuseas y vómitos asociados con quimioterapia en pacientes que no respondieron a otros tratamientos (Abbvie, 2017).
- Convulsiones asociadas con epilepsia refractaria a otros tratamientos (síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet) en pacientes de 2 años o mayores (Bausch Health, 2018).
- Convulsiones asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (designado como droga huérfana) (GW Pharma, 2018b).

La biodisponibilidad de los cannabinoides es muy variable de un individuo a otro, es decir que la cantidad de cannabinoides presentes en sangre pasado un período desde su administración, varía mucho entre las personas. Por lo tanto, aun contando con la concentración aproximada de cannabinoides de un extracto o aceite, la dosis efectiva en cada paciente suele ser muy diferente en función de la patología a tratar y la duración del tratamiento. Otro factor que dificulta el establecimiento de una buena pauta de dosificación, es que estamos hablando de una materia prima con una gran variabilidad en cuanto a su composición, variantes genéticas, condiciones de cultivo y otras variables que permiten que otras moléculas las acompañen.

A esta situación debe sumarse que es muy incipiente el uso de protocolos reconocidos internacionalmente para la administración de derivados de cannabis según edad, peso e indicación específica para todos los usos ni todos los grupos etarios. De igual manera la variación genética entre pacientes es muy alta. Por ello debe tenerse especial cuidado para evitar errores de medicación y riesgos de sobredosis. La recomendación generalmente aceptada es que se debe comenzar con dosis bajas e ir aumentando gradualmente según tolerancia, hasta lograr el efecto buscado con la menor cantidad de efectos adversos posible (Atakan, 2012).

La conclusión es que es muy complejo dosificar los extractos o aceites de cannabis de manera aceptable sólo a partir de la determinación de su contenido en THC/CBD.

Innegablemente, un hito clave en la comprensión de los mecanismos de acción de los principales componentes del cannabis (THC y CBD) fue la identificación, a fines de los años 80 y principios de los 90, del sistema de receptores cannabinoides (sistema endocannabinoide) (Devane *et al.*, 1988) CB1 (Devane *et al.*, 1988) y CB2 (Munro *et al.*, 1993) y sus agonistas primarios endógenos: anandamida o etanolamina del ácido araquidónico (AEA) (Devane *et al.*, 1992) y 2- araquidonilglicerol (2AG), (Mechoulam *et al.*, 1995), respectivamente.

De manera general, podemos decir que los receptores CB1 se encuentran principalmente en cerebro -sustancia nigra, ganglios basales, sistema límbico, hipocampo, cerebelo- y también se expresa en sistema nervioso periférico y en otros órganos no vinculados al Sistema Nervioso Central o Periférico, mientras que los CB2 se expresan, en cambio, en bazo, amígdalas y en distintas células del sistema inmune, sistema gastrointestinal y en menor grado en cerebro y Sistema Nervioso Periférico (Atakan, 2012).

Los endocannabinoides AEA y 2AG son derivados del ácido araquidónico que se sintetizan a demanda en respuesta a requerimientos celulares en terminales post-sinápticas y luego, reingresan a los terminales pre- o post-sinápticos para su catabolismo mediante transportadores especializado (Zou & Kumar, 2018).

Por su lado, cannabis contiene una serie de compuestos terpeno-fenólicos (THC y CBD los 2 más importantes) a los que suele llamarse fito-cannabinoides, para distinguirlos de los cannabinoides sintéticos y endógenos.

En múltiples modelos experimentales pudo demostrarse que THC interacciona con ambos receptores CB1 y CB2, como agonista parcial y con afinidades similares, explicando el perfil característico de su farmacología: supresión locomotora, anti-nocicepción, hipotermia, catalepsia, autoadministración (refuerzo), discriminación de estímulos y ataxia estática. Su efecto psicoactivo está mediado fundamentalmente por su acción sobre CB1 (de abundante presencia en el cerebro) (Huestis *et al.*, 2007).

La combinación de THC-CBD 1:1, en modelos animales de esclerosis múltiple (encefalomielitis autoinmune experimental crónica recurrente), redujo la rigidez de las extremidades y mejoró la función motora con respuesta dosis-dependiente, sentando las bases del potencial terapéutico en humanos (GW Pharma, 2018a).

En algunos aspectos, THC y CBD presentan efectos similares (anticonvulsivantes, relajantes musculares, antieméticos); en otros, son casi opuestos. A diferencia de CBD, THC -el principal componente psicoactivo- es sedante, disminuye el apetito, puede producir fenómenos psicóticos, afectación de la memoria de corto plazo y distorsión en la percepción del tiempo. En contraposición, CBD, y no THC es antipsicótico y ansiolítico.

Recientemente, un producto comercial conteniendo CBD altamente purificado ha sido aprobado para el tratamiento conjunto con la terapia primaria de convulsiones en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet. Su evaluación intensiva no clínica- en animales de experimentación y estudios *in vitro*- y clínica- en voluntarios humanos-, ha permitido establecer varios conceptos respecto a la acción de “sólo CBD”. No están claros cuáles serían exactamente los mecanismos que permitan explicar su rol en la epilepsia, pero éstos no estarían mediados por receptores CB1 y CB2 (GW Pharma, 2018b).

Esta reciente aprobación permitió el acceso a información no clínica de toxicología general y especial y de farmacología de seguridad sin el efecto confuso de la asociación con otros componentes (US FDA, 2018a) Su administración a largo plazo resultó en un perfil toxicológico relativamente benigno en ratas, ratones y perros administrados por la vía oral durante períodos prolongados de 13 ó más semanas de duración.

En estudios de farmacología de seguridad (cardiovascular, respiratorio y sistema nervioso central) se destacó un aumento clínicamente relevante de la frecuencia cardíaca, sin efectos respiratorios o sobre SNC destacables.

No se detectaron evidencias de genotoxicidad en la batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo* (Abbvie, 2017, GW Pharma 2018b), ni de carcinogénesis en estudios convencionales de 104 semanas de duración en ratas (Abbvie, 2017, GW Pharma 2018b) y en ratones (Abbvie, 2017). En estos últimos, con “sólo CBD” se ha mencionado como hallazgo no neoplásico, una incidencia aumentada de hipertrofia centro-lobular en el hígado de animales de ambos sexos (US FDA, 2018b).

De los estudios no clínicos de toxicología de la reproducción, no surgen evidencias de teratogénesis con derivados sintéticos de THC ni con CBD purificado.

Dada la inexistencia de estudios bien controlados en mujeres en gestación o durante el período de lactancia, los hallazgos experimentales obligan a la recomendación del “no uso” de cannabis ni de sus componentes sintéticos o purificados durante la gestación, excepto que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto (GW Pharma, 2018a y b; Abbvie, 2017; WHO, 2018b).

En las dosis clínicas de CBD requeridas para tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria, se han reportado somnolencia, sedación, pensamientos o comportamientos suicidas, reacciones de hipersensibilidad y se requiere, como con otros antiepilépticos, un retiro paulatino para evitar un aumento en la frecuencia de convulsiones.

Dronabinol en estudios clínicos bien controlados y con las dosis indicadas para su uso como antiemético o estimulante del apetito, produce el efecto conocido como “high” (risa fácil, euforia y conciencia aumentada), además de astenia, taquicardia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ansiedad, nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, mareos, alucinaciones, reacciones paranoides, somnolencia, pensamientos anormales (con una incidencia superior al 1 %), dependencia física y psíquica y, en algunos casos, adicción, marcando la diferencia en el perfil toxicológico entre ambos fitocannabinoides (Abbvie, 2017).

En el Hospital Garrahan, en nuestro país, se lleva a cabo un estudio clínico con el aceite de cannabis sobre unos 50 pacientes de este hospital y otros 50 pacientes de centros de salud de otras provincias, de entre 1 y 16 años, con epilepsia refractaria. La investigación durará dos años y los primeros resultados se podrían conocer en el transcurso del año 2019. El aceite de cannabis, rico en CBD, lo provee gratuitamente un laboratorio (Aphria) y el producto cumple con los estándares que exige el ANMAT. El producto contiene una concentración de CBD de 95%. El estudio estará basado en la disminución de la frecuencia de las crisis y versará sobre un protocolo previo estricto donde se evaluará efectividad, perfil farmacocinético, seguridad y tolerancia.

La absorción oral para CBD se ha descrito como errática, debido probablemente a su pobre solubilidad acuosa, resultando en un perfil farmacocinético con alto grado de variabilidad. Se estimó una biodisponibilidad oral de aproximadamente 6 % (debido, además, a un importante fenómeno del primer paso), con un tiempo para alcanzar su concentración máxima (T_{max}) entre 2.5 a 5 h. Con una comida rica en grasas, la concentración máxima plasmática (C_{max}) y la magnitud de absorción (AUC) aumentan aproximadamente entre 5 y 4 veces, respectivamente (GW Pharma, 2018b). De igual manera, la absorción oral para Dronabinol -equivalente a THC- se considera casi completa, pero debido a la combinación entre el primer paso hepático y en cuanto a la solubilidad en lípidos, sólo entre 10 y 20 % de la dosis administrada alcanza a la circulación sistémica. La ingesta de alimentos grasos no afectó la C_{max} , pero aumentó T_{max} y AUC, ésta en aproximadamente 4 veces (GW Pharma, 2018a).

Ambos cannabinoides, THC y CBD, así como algunos de sus metabolitos, se unen en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y pueden almacenarse durante un período de hasta 4 semanas en tejidos grasos, desde donde son lentamente liberados a niveles sub-terapéuticos al torrente circulatorio, para posteriormente ser metabolizados y excretados en orina y heces. El alto volumen aparente de distribución en voluntarios sanos informado para CBD (20,963 a 42, 849 L) (GW Pharma, 2018b; US FDA 2018c), para dronabinol (10 L/kg) (Abbvie, 2017) y para nabilona (12.5 L/kg) (Bausch Health, 2018), refleja su acumulación en tejidos grasos debido a alta solubilidad en lípidos.

Se han demostrado interacciones farmacocinéticas con inhibidores ketoconazol, claritromicina, ritonavir, fluconazol, etc.) o inductores (rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital) de las subfamilias P_{450} 3A4 y P_{450} 2C19 o con drogas con alta unión a proteínas plasmáticas (warfarina, anfotericina B y otras).

El tratamiento concomitante de THC: CBD con ketoconazol o fluconazol resultó en aumentos de C_{max} y AUC o alguno de esos 2 parámetros farmacocinéticos de THC y su metabolito principal y de CBD y su metabolito secundario, por lo cual se aconseja nueva titulación para establecer dosis menores apropiadas,

mientras que la co-administración con inductores potentes puede requerir el aumento de la dosis. Por otro lado, su potencial inhibición de la actividad de la enzima UDP-glucuronil transferasa (UGT), sugiere la toma de precauciones en las dosis de aquellos fármacos reconocidos como sus sustratos (propofol, fenofibrato, morfina, gemfibrozil, etc) (Abbvie, 2017; GW Pharma, 2018a). Particularmente CBD aumenta, cuando se lo co-administra, los niveles del metabolito activo de clobazam, sustrato de CitP2C19, sugiriendo la necesidad de disminuir las dosis de éste para evitar fenómenos adversos (GW Pharma, 2018b).

Particularmente CBD aumenta, cuando se lo co-administra, los niveles del metabolito activo de clobazam, sustrato de CitP2C19, sugiriendo la necesidad de disminuir las dosis de éste para evitar fenómenos adversos (GW Pharma, 2018b).

Los cannabinoides orales se eliminan del plasma con un comportamiento bifásico, una vida media inicial entre 2 a 5 h y 5 a 10 h para THC y CBD, respectivamente y una vida media terminal entre 24 a 36 h.

La principal vía de eliminación de CBD y de THC es la excreción biliar y se ha descrito la recuperación en heces de aproximadamente 30-35 % de CBD y 50 % de THC en 72 h. Mientras que, en orina, en el mismo período la recuperación fue de 8 y 10-15 % (US FDA, 2018c).

La información de reciente difusión sobre CBD altamente purificado contribuyó a un mayor conocimiento sobre su farmacocinética: interacciones, impacto de la insuficiencia renal o hepática, de la farmacogenómica-metabolizadores lentos, intermedios, rápidos-, niveles en estado estacionario, falta de proporcionalidad con la dosis, entre otros aspectos de relevancia clínica.

ASPECTOS LEGALES

Cannabis sativa (aceites, resina y semillas) se encuentra dentro del cuadro IV (Lista Prohibida) de la Convención Única de Estupefacientes del año 1961 (Nueva York), en tanto su principio activo THC en el cuadro I (Prohibida) de la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971 (Viena), siendo considerada por lo tanto psicodépresora, psicoestimulante y alucinógena del SNC. Nuestro país es signatario de ambos tratados internacionales, y que dieran origen a las leyes sanitarias nacionales 17.818 y 19.303 respectivamente. En nuestro país existe la siguiente reglamentación:

- **Ley Nº 27350** publicada el 19/4/2017 sobre el uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. La ley tiene por objeto establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud.
- **Decreto Reglamentario Nº 738/2017**. Crea y pone en función el “Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus derivados y tratamientos no convencionales, en la órbita del Ministerio de Salud”.
- **Resolución del Ministerio de Salud Nº 1537 /2017**. Aprueba la reglamentación del Programa como Anexo I.
- **Disposición ANMAT Nº 10874/ 2017**. Aprueba el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos no registrados (RAEM- NR), por medio del cual se establece el procedimiento para la aprobación de importación (ANMAT, 2017).

Por otra parte se determinan tres tipos de Registros Nacionales: a) *Registro Nacional de Pacientes en Tratamiento (R.N.P. en T.)*, b) *Registro Nacional de Pacientes en Protocolo de Investigación (R.N. P. en P.I.)* y c) *Familiares*.

Se establece que el Ministerio de Salud de la Nación deberá investigar y/o supervisar la investigación con fines médicos y científicos de las propiedades de la planta de cannabis y sus derivados y deben garantizar el aprovisionamiento de los insumos necesarios a efectos de llevar a cabo los estudios científicos y médicos de la planta de cannabis con fines medicinales en el marco del programa, sea a través de la importación o de la producción por parte del Estado nacional. A tal fin, la autoridad de aplicación podrá autorizar el cultivo de cannabis por parte del Conicet e INTA con fines de investigación médica y/o científica, así como para elaborar la sustancia para el tratamiento que suministrará el programa. En todos los casos se priorizará y fomentará la producción a través de los laboratorios públicos nucleados en la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (**ANLAP**).

El RAEM-NR funciona para la importación de aceite de cannabis.

En la página web de ANMAT se descargan todos los formularios y se realiza el trámite (http://www.anmat.gov.ar/webanmat/formularios/ComercioExterior/Declaracion_Jurada_raem.pdf).

Los productos importados son los siguientes:

- EPIDIOLEX de EEUU, medicamento aprobado este año.
- CBD OIL EEUU, aprobado como suplemento dietario.
- TILRAY gotas de Canadá.
- REAL SCIENTIFIC HEMP OIL, de EEUU

Tal como se puede apreciar a continuación, son varios los países en los que se han mostrado distintos grados de avances hacia la autorización del consumo de cannabis con fines terapéuticos y medicinales.

- **Brasil.** En enero de 2015, este país aprobó el uso de un derivado de cannabis para uso médico, el cannabidiol, lo que conllevó a que ese derivado pasara de ser clasificado como una sustancia ilegal a ser reclasificado como medicamento de “uso controlado”.
- **Chile.** Se ha constituido en un país pionero en la región respecto de la autorización de plantaciones de cannabis para uso medicinal. En octubre del año 2015 comenzó el cultivo con 6.900 semillas de cannabis en Colbún, Región del Maule, lo que se tradujo en la plantación de marihuana, para uso medicinal, más extensa de América Latina. En octubre del 2014, se dio la autorización para cultivar 750 plantas de cannabis en la comuna de La Florida, con el objeto de dar tratamiento a 200 pacientes de cáncer.
- **Colombia.** En diciembre de 2015, Colombia aprobó un decreto que reglamenta el cultivo, la posesión de semillas para la siembra, la producción, exportación, importación y uso de cannabis y sus derivados, con fines médicos y científicos.
- **México:** El Congreso mexicano promovió la reforma de la Ley general de Salud y autorizó la venta de productos que en su composición integrara derivados de la planta de cannabis. El 19 de junio la nueva ley entró en vigencia y en 180 días las autoridades mexicanas tendrán un reglamento para la comercialización de estos productos. Por ahora, los mexicanos solo pueden disponer de tratamientos con cannabis a través de una autorización especial de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris). Medical Marijuana fue la primera empresa de cannabis en salir a Bolsa en Estados Unidos. Tiene su sede en California y comercializa jarabes con contenido cannábico, ofreciendo productos cosméticos y suplementos dietarios.
- **Jamaica.** En febrero de 2015 el parlamento de Jamaica aprobó el permiso del consumo de cannabis con fines religiosos y para regular el establecimiento de una industria de cannabis con fines médicos, terapéuticos y científicos. La Ley crea una autoridad (denominada Cannabis Licensing Authority) responsable del desarrollo de regulación que norme la industria de cannabis con fines médicos.

- **Paraguay.** El país comenzó a distribuir 6 de julio de 2018 el aceite de cannabis para uso medicinal, un mes después de que se autorizara la importación.
- **Uruguay:** A fines de diciembre de 2013 Uruguay se transformó en el primer país del mundo en legalizar el comercio de la marihuana: legalizó el cultivo, la venta y el consumo de cannabis mediante la promulgación de la Ley Nº 19.172 que establece que todas las personas tienen derecho al disfrute de salud, de espacios públicos en condiciones seguras y a la prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades. En diciembre de 2017 el Ministerio de Salud Pública (MSP) liberó la venta del producto que ya está registrado por la secretaría de Estado y el permiso del Instituto de Regulación y Control del cannabis (IRCCA) para que se inicie la venta en las farmacias. El Epifractan 2%, nombre comercial del nuevo fármaco, es un aceite con 2% de CBD. Este compuesto en la mencionada concentración no posee efecto psicoactivo. En especial, es indicado para el tratamiento de la epilepsia refractaria, patologías del sistema nervioso central e inflamatorias. Uruguay se convirtió en el primer país en el mundo en que el producto derivado del cannabis es registrado como medicamento y, por tanto, se podrá acceder al mismo en cualquier farmacia con la sola receta profesional.
- **Canadá:** La marihuana para usos médicos está autorizada en Canadá desde principios del año 2000. En el año 2013, Canadá adoptó una serie de nuevas regulaciones respecto de la producción, distribución y uso de marihuana para fines médicos, denominadas "Marihuana for Medical Purposes Regulations". Canadá tiene disponibles en farmacias una serie de productos derivados del cannabis de venta por receta. Se trata de medicamentos de cannabis aprobados por el organismo federal canadiense de regulación, Health Canada, para su prescripción por profesionales de la salud. Entre estas drogas se incluyen Nabilone, aprobado para náuseas y vómitos en pacientes de quimioterapia; y el Sativex o Nabiximols, aprobado para pacientes con esclerosis múltiple con dolor o espasticidad y recientemente para el dolor oncológico. A partir de 2018 el uso del cannabis es legal en Canadá tanto con fines medicinales como recreativos.
- **Estados Unidos.** La Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU. aprobó y están disponibles, con prescripción médica, algunos cannabinoides sintéticos o semi-sintéticos. El dronabinol y la nabilona, para el tratamiento de los vómitos y náuseas asociados con la quimioterapia para el cáncer y a la anorexia. Otro producto medicinal es una combinación de THC y CBD (Sativex), pero su presentación en Spray-sublingual es utilizado para la esclerosis múltiple. Epidiolex (cannabidiol), es indicado para los síndromes de epilepsia grave resistentes a tratamientos tradicionales. En Estados Unidos, el cultivo, la venta y la posesión de cannabis es ilegal de acuerdo a la ley federal (Controlled Substances Act). Sin embargo, actualmente algunos estados han aprobado leyes que permiten el consumo de marihuana con fines medicinales y recreacionales. El Agriculture Improvement Act (Farm Bill) de 2018 define como hemp a la planta de *Cannabis sativa* L. y cualquier parte de esa planta, incluyendo semillas y derivados con una concentración de Δ^9 THC no mayor a un 0.3% en peso seco. Esta acta remueve al Cannabis con estas características, y sus derivados, de la definición de marihuana en la lista de sustancias controladas bajo la ley federal, lo cual avalaría el cultivo en EEUU del cannabis tipo fibra con fines industriales (US FDA, 2019 a y b).

Hawkes (2018) en una breve comunicación en el British Medical Journal, refería a la discusión en Gran Bretaña acerca de la necesidad de reclasificar al cannabis y sus productos, de forma de facilitar la investigación y la prescripción en función de las "ahora existentes" evidencias de valor terapéutico según revisiones varias de instituciones australianas, irlandesas y de Estados Unidos y Canadá.

CONSIDERACIONES FINALES

La atención de la epilepsia refractaria en nuestro país constituye una demanda actual muy importante. Las disposiciones actuales permiten el acceso en nuestro país tanto al aceite de cannabis como al Cannabidiol (Epidiolex).

Con respecto al aceite de cannabis es necesario destacar la importancia del control de calidad y estandarización de los aceites para asegurar la eficacia y seguridad de los preparados. Uno de los factores determinantes de dicha calidad es el origen botánico del material vegetal de partida para obtener el preparado, ya que las variedades o quimiotipos pueden diferir en su composición química y contenido de principios activos, lo que influye en la calidad del producto obtenido. Otro factor que incide en la variabilidad del preparado es el solvente y el método de preparación empleado.

La reciente aprobación por la FDA del Epidiolex, sobre la base de sólidos estudios clínicos multicéntricos que abarcaron las patologías conocidas como Síndromes de Dravet, de Lennox-Gastaud y la esclerosis tuberosa y espasmos infantiles, constituye un importante avance para atender estas patologías. Se dispone entonces de un medicamento sobre el que se puede ponderar científicamente su eficacia y seguridad, lo que constituye una ventaja sobre los productos extractivos en los que los principios activos están acompañados de una importante variedad de moléculas sobre las que no se conocen sus propiedades.

La mayor cantidad de productos disponibles formulados en base a THC/CBD no se hallan encuadrados como especialidades medicinales, sino como suplementos dietarios, herbarios, cosméticos, etc. y por ende no presentan evidencias científicas ni registros sanitarios acordes a medicamentos lo que dificulta la obtención e interpretación de los resultados obtenidos luego de los usos sugeridos. A esta informalidad del mercado debe sumarse una vertiginosa carrera por atribuir propiedades al menos dudosas de los cannabinoides en múltiples aplicaciones con fines meramente comerciales. La necesidad de ordenar tales situaciones bajo condiciones de protección de los pacientes es imperiosa.

No es posible ignorar que el cannabis en alguna de sus formas y/o componentes, ha generado en el imaginario popular grandes expectativas para el tratamiento de distintas condiciones médicas. Para algunas de ellas, la evidencia es concluyente o relevante; para otras, según los expertos, limitada o insuficiente, en su mayoría de baja calidad. De igual modo, las evidencias de posible toxicidad provienen de estudios poblacionales observacionales, sin la rigurosidad de los estudios controlados, randomizados versus placebo y/ u otro fármaco tomados como término de comparación.

Es evidente que, desde la identificación de los receptores de cannabinoides a fines de los años 80 y del rol de los endocannabinoides y su impacto en muchos procesos fisiológicos, se ha avanzado enormemente en el conocimiento e interpretación de los efectos terapéuticos/tóxicos de los principales componentes del cannabis (THC y CBD).

Resulta obvio que el único camino posible para una prescripción médica, con riesgos-beneficios evaluados, es a través de la investigación no-clínica y clínica y de la retroalimentación entre ambas. Podremos entonces, establecer modelos predictivos más apropiados para anticipar potencia y eficacia, eventuales eventos adversos, comprender mecanismos de acción, definir dosis apropiadas consistentes y uniformes de mono-fármacos purificados o sintéticos o de mezclas racionales de cannabinoides, según la forma farmacéutica y la vía de administración y, en la mayor medida posible, definir eventuales interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con otros fármacos. Solo así, se podrá establecer con la mayor precisión posible según la evolución del conocimiento, el tipo de pacientes y enfermedades que podrán ser beneficiadas con su empleo.

Cuando se trata del uso medicinal, parece haberse logrado un consenso internacional, al cual adherimos, acerca de la necesidad de mayor investigación, con ensayos clínicos controlados con productos estandarizados para poder generar evidencia considerable respecto de los beneficios médicos del cannabis y de sus efectos negativos que permitan establecer en forma definitiva la relevancia terapéutica de sus componentes. En este sentido, en nuestro país ha comenzado un estudio clínico con aceite de cannabis en pacientes con epilepsia refractaria, que abre un camino esperanzador para el tratamiento de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Sin duda que la progresiva autorización del uso medicinal de esta planta generará mayores posibilidades de investigación respecto de las consecuencias sobre la salud. Asimismo, organismos internacionales, la propia Organización Mundial de la Salud, prestigiosos médicos y especialistas han resaltado la necesidad de continuar estas investigaciones, que pueden llevar al descubrimiento de nuevos medicamentos, sobre los cuales no sólo la comunidad científica sino toda la sociedad se encuentra esperanzada.

Por todo lo expuesto, la formulación de medicamentos eficaces y seguros basados en cannabis y sus productos presentaría varios desafíos, entre ellos: mejorar la escasa biodisponibilidad de los principios activos, superar las limitaciones de cada vía de administración y permitir individualizar/personalizar el tratamiento, con numerosos ensayos clínicos dirigidos con su correspondiente meta análisis.

Agradecimiento. Agradecemos al Acad. Francisco Stefano por sus valiosos aportes al documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbvie Inc, USA (2017) Marinol (dronabinol) capsules for oral use, prescribing information, update 17 august 2017.
- ANMAT (2017) Disposición ANMAT Nº 10874/2017. <www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposici3n_10874-E-2017pdf>.
- ANMAT(2018) Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Usos terapéuticos de los cannabinoides. Disponible en <http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf>. Consultada el 31 de octubre de 2018.
- Atakan, Z. (2012) Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2(6): 241-54.
- Bausch Health, Canada (2018) Cesamet (nabilone)) capsules for oral use, prescribing information, update 01 may 2018.
- Calvi L., D. Pentimallic, S. Panseria, L. Giupponic, F. Gelminid, G. Beretta, et al (2018) Comprehensive quality evaluation of medical Cannabis sativa L. inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (q-exactive orbitrap®) approach. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 150: 208-19.
- Chandra, S. (2013) "The role of biotechnology in Cannabis sativa propagation for the production of phytocannabinoids", in "Biotechnology for medicinal plants" (S, Chandra H. Lata & A. Varma, eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, pp.123-45.
- Devane, W.A, F.A. Dysarz3 rd, M.R. Johnson, L.S. Melvin & A.C. Howlet (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34(5): 605-13.
- Devane, W.A., L. Hanus, A. Breuer, R.G. Petwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, et al (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946-9.
- Dimitri, M.J. (1999). *Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería*: 3ra. ed., p. 329. Acme S.A.C.I., Buenos Aires.
- González S., O. Sagredo, M. Gómez & J.A. Ramos (2013) "Capítulo 1. Química y metabolismo de los cannabinoides, in "Guía Básica sobre los cannabinoides" (Sociedad Española de Investigación, Universidad Complutense de Madrid ed.), Madrid, pp. 13-22. <<http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%3%A1sicacannab.pdf>>.

- GW Pharma Ltd UK (2018a) Sativex oromucosal spray: summary of product characteristics, information for health professionals, update 20-august-2018.
- GW Pharma Ltd UK (2018b) Epidiolex, oral solution, prescribing information, revised september 2018.
- Hawkes, N. (2018) Cannabis based drugs should be rescheduled to make research and prescribing easier, says chief medical officer. *BMJ* 2018; 362 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2957>
- Health Canada Information for Health Care Professionals-Cannabis, (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Disponible en <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>>. Consultada el 31 de octubre de 2018.
- HPRA Cannabis for Medical Use: a scientific review. Disponible en <<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use-a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>>. Consultada el 31 de octubre de 2018. <https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_2_GLOBAL.pdf>. Consultado 25 de septiembre de 2018.
- Huestis, M.A., S.J. Boyd, S.J. Heishman, K.L. Preston, D. Bonnet, G. Le Fur, et al. (2007) Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*, 194 (4): 505-15.
- Mechoulan, R., S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Liguorsky, N.E. Kaminsky, A.R. Schatz et al. (1995) Identification of an endogenous-2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50: 83-90.
- Mechoulan, R., L.O. Hanus, R. Pertwee & A. Howlett (2014) Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat. Rev. Neurosci.* 11: 757-64.
- Munro, S., K. L. Thomas & M. Abu-Shaar (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-5.
- Romano, L. & A. Hazenkamp (2013) Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming Cannabis- based medicine. *Cannabinoids* 1(1): 1-11.
- Russo, E.B. (2011) Taming THC: potential Cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 163: 1344-64.
- The National Academies of Science, Engineering and Health- US- The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Disponible en <<http://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2017/Cannabis-Health-Effects/Cannabis-chapter-highlights.pdf>>. Consultada el 31 de octubre de 2018.
- The Plant List. <<http://www.theplantlist.org>>.
- Therapeutics Good Administration-Australian Government- Medicinal Cannabis-Guidance Documents. Disponible en <<https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis-guidance-documents>>. Consultada el 31 de octubre de 2018.
- US FDA (2019a) FDA is committed to sound, science-based policy on CBD. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/fda-committed-sound-science-based-policy-cbd>. Consultado el 30 de junio de 2019.
- US FDA (2019b) FDA regulation of cannabis and cannabis-derived products: questions and answers. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers#whatare>, Consultado el 30 de junio de 2019.
- US FDA (2018a) Application Number 21036Orig1s000: Non-clinical reviews. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000PharmR.pdf>. Consultada 31 de octubre de 2018.
- US FDA (2018b) Application Number 21036Orig1s000: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics review. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000ClinPharmR.pdf>. Consultada 31 de octubre de 2018.
- US FDA (2018c) Briefing document, peripheral and Central Nervous System drugs advisory Committee Meeting - Cannabidiol. Disponible en <<https://www.fda.gov/media/112565/download>>.
- US Food and Drug Administration (2016) SYNDROS (dronabinol) FDA Approval. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205525s000lbl.pdf>.
- US Food and Drug Administration (2006) Cesamet (nabilone) FDA Approval. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf>.

- Whiting, P.F., R.F. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A.V. Hernandez, et al. (2015) Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313(24): 2456-73.
- WHO (2018a) World Drug report 2018 Global Overview Of Drug Demand And Supply.
- WHO expert Committee on Drug Dependence (2018b) Pre-review Section 3, Cannabis plant and Cannabis resin Toxicology.
- WHO expert Committee on Drug Dependence (2018c) Pre-review Section 3, Cannabis plant and Cannabis resin Toxicology.
- Zirpel, B., F. Degenhardt, C. Martin, O. Kayser & F. Stehle (2017) Engineering yeasts as platform organisms for cannabinoid biosynthesis. *J. Biotechnol.* 259: 204-12.
- Zou. S. & U. Kumar (2018) Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 19(3): 833.

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS: PROMISORIO GRUPO DE COMPUESTOS NATURALES BIOACTIVOS

Virginia Susana Martino^{1*} & Valeria Patricia Sülsen^{1,2}

¹ CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco - CONICET (IQUIMEFA), Junín 956 2°P (1113). Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956 2°P (1113). Buenos Aires, Argentina.

*Autor para correspondencia. E-mail: gnosia16@gmail.com

INDICE

Lactonas sesquiterpénicas: promisorio grupo de compuestos naturales bioactivos	24
INDICE	24
RESUMEN	24
SUMMARY.	25
Sesquiterpene lactones: promising group of natural bioactive compounds	25
Introducción	25
Aspectos químicos	26
Lactonas sesquiterpénicas más representativas	27
Santonina	28
Artemisinina	28
Partenólido	29
Costunólido	29
Dehidroleucodina	29
Helenalina	29
Tapsigargina	30
Arglabina	30
Cinaropicrina	30
Otras lactonas sesquiterpénicas	30
Toxicidad	32
Conclusiones	32
Referencias bibliográficas	33
Agradecimientos	37

RESUMEN

Las lactonas sesquiterpénicas son un grupo de compuestos naturales presentes mayormente en la familia Asteraceae, pero también en Apiaceae, Magnoliaceae y Lauraceae. Al día de hoy se han informado alrededor de 8000 de estos compuestos. Consisten en un esqueleto de quince carbonos con numerosas modificaciones que resultan en una variedad de estructuras con la característica común de tener un anillo de γ -lactona. Se clasifican en cuatro grandes grupos: germacranólidos, eudesmanólidos, guaianólidos y pseudoguaianólidos, existiendo diversos subgrupos. Hay un interés creciente en este tipo de moléculas debido a que presentan una diversidad de actividades biológicas. Entre ellas la actividad antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria, antioxidante, antiulcerogénica, mollusquicida, antihelmíntica, hepatoprotectora, antiprotozoaria y antidepresiva. Poseen también propiedades amargas. Además, juegan un rol importante en la interacción de las plantas y los insectos, actuando como atractores, disuasivos y antialimentarios. Las lactonas sesquiterpénicas fueron consideradas en un principio como muy citotóxicas, pero las modificaciones químicas introducidas en estas moléculas han incrementado sus actividades

biológicas y han disminuido su citotoxicidad, de modo que han atraído la atención como moléculas líderes. Los derivados de la artemisinina, arteéter y arteméter, son drogas usadas en la actualidad y la mipsagargina, una prodroga obtenida a partir de la tapsigargina y el dimetilamino partenólido, un análogo sintético del partenólido, están bajo ensayos clínicos. En este trabajo se presentarán los resultados más relevantes encontrados en la literatura sobre las lactonas sesquiterpénicas más representativas: artemisinina, partenólido, cinaropicrina, dehidroleucodina, mexicanina, helenalina, costunólido, santonina, arglabina y tapsigargina.

SUMMARY.

SESQUITERPENE LACTONES: PROMISING GROUP OF NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS

Sesquiterpene lactones are a group of naturally occurring compounds most of them found in the Asteraceae family but also present in Apiaceae, Magnoliaceae, and Lauraceae. To date about 8000 compounds have been reported. They consist of a fifteen carbon backbone with numerous modifications resulting in a variety of structures but with the common feature of a γ -lactone ring. They are classified in four major groups: germacranolides, eudesmanolides, guaianolides, and pseudoguaianolides, though there are other subtypes. There has been an increasing interest in sesquiterpene lactones due to the wide range of biological activities they present. Among the activities found, antimicrobial, antitumor, antiinflammatory, antioxidant, antiulcerogenic, molluscicidal, antihelminthic, hepatoprotective, antiprotozoal, antidepressant, and bitter properties have been described. Besides, they play an important role in the interaction of plants with insects acting as attractants, deterrents, and antifeedants. These compounds were considered at first highly cytotoxic, but chemical transformations have enhanced their biological activities and diminished their cytotoxicity, so considerable attention has been drawn again on them as lead molecules. Artemisinin derivatives, artesunate, and artemether are drugs currently being employed, and dimethylaminoparthenolide, a parthenolide synthetic analogue, and mipsagargin, a prodrug from thapsigargin, are under clinical trials. A summary with the most important findings about the known sesquiterpene lactones, artemisinin, parthenolide, cynaropicrin, dehydroleucodine, mexicanin, helenalin, costunolide, santonin, arglabin, and thapsigargin, will be given.

Palabras clave: actividad biológica, estructura química, lactonas sesquiterpénicas

Key words: biological activities, sesquiterpene lactones, structure

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales han desempeñado un rol muy importante en la salud humana desde los tiempos antiguos y constituyen una de las fuentes principales de compuestos bioactivos y de modelos estructurales para ulteriores modificaciones químicas. La utilización de los productos naturales y sus derivados sigue siendo en la actualidad una alternativa válida para el desarrollo de nuevas drogas útiles a la terapéutica (Newman & Cragg, 2016). Recientemente en 2015, la adjudicación del Premio Nobel de Medicina a la Dra. Youyou Tu, por el descubrimiento de la artemisinina, un componente utilizado en la actualidad en la terapia combinada para la malaria, atrajo la atención tanto de los investigadores como del público en general sobre el potencial de los productos de origen natural y la utilidad de los conocimientos provenientes de la medicina tradicional (The Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, 2017).

Dentro de la variada gama de compuestos presentes en las plantas se encuentran las lactonas sesquiterpénicas (STLs) que constituyen un grupo muy numeroso de moléculas naturales de bajo peso molecular y comprenden más de 8000 compuestos. Están presentes mayormente en la familia Asteraceae, pero se han encontrado también representantes en las familias Apiaceae, Magnoliaceae y Lauraceae (Padilla González *et al.*, 2016). Se encuentran mayormente en las hojas y cabezuelas florales de las plantas en un porcentaje variable que puede ir de 0.001 a 8% de peso seco (Chaturvedi, 2011). En algunos casos se almacenan en cantidad en los tricomas de las hojas (Amorim *et al.*, 2013).

En el vegetal cumplen el rol de protección frente a predadores y como moléculas de señalización para la comunicación con otros organismos del ecosistema (Rodríguez *et al.*, 1976; Schmidt, 2006). Estos compuestos están presentes en plantas usadas como alimento como la lechuga, achicoria, anís estrellado y en muchas plantas medicinales como Santa María (*Tanacetum parthenium*), artemisia (*Artemisia annua*) y achilea (*Achillea millefolium*) (Chaturvedi, 2011).

Son consideradas importantes quimiomarcadores para estudios biosistemáticos (Heywood *et al.*, 1977).

Las plantas que contienen estos compuestos son bien conocidas por los agricultores porque producen dermatitis por contacto, ya que las STLs son más abundantes en los tricomas de las hojas, o alergia por inhalación de alérgenos en el aire. También se mencionan en la literatura efectos tóxicos sobre el ganado por ingestión de ciertas especies (*Centaurea solstitialis*, *C. maculosa*, *C. repens*, *Helenium* spp. e *Hymenoxis* spp., *Eupatorium urticifolium*, *Lactuca virosa* y *Tanacetum vulgare*) produciendo irritación ocular, nasal y gastrointestinal en ovejas, cabras, vacas y caballos (Amorim *et al.*, 2013).

Fueron consideradas en un principio muy citotóxicas, pero estudios posteriores revelaron que poseían una cantidad de actividades biológicas interesantes como antimicrobiana, antiinflamatoria, antitumoral, antiviral, antimalárica, antioxidante, antiulcerogénica, molusquicida, antihelmíntica, hepatoprotectora y con efectos sobre el sistema nervioso central y cardiovascular. Las transformaciones químicas introducidas en su estructura han potenciado sus actividades biológicas y han disminuido sus efectos tóxicos. Como ejemplo de esto en la actualidad se usan en terapéutica los derivados de la artemisinina (artesunato y artemeter) para el tratamiento de la malaria, el dimetilamino partenólido y la mipsagargina (una prodroga obtenida de una STL natural que está siendo sometida a estudios clínicos), ambas con efecto anticáncer.

La actividad biológica de las STLs es primariamente atribuida al grupo α -metileno- γ -lactona presente en su estructura que, en una típica reacción de tipo Michael se adiciona a nucleófilos, como ser grupos sulfhidrilos de enzimas, factores de transcripción y de proteínas, en una reacción de alquilación irreversible (Amorim *et al.*, 2013).

Las STLs también desempeñan un rol importante en la interacción de las plantas con los insectos como atractores y antialimentarios (Chaturvedi, 2011; Amorim *et al.*, 2013).

ASPECTOS QUÍMICOS

Las STLs están constituidas por un esqueleto carbonado de 15 carbonos, son mayormente cíclicas y se caracterizan por la presencia de una γ -lactona, generalmente unida a un grupo exometileno conjugado con el grupo carbonilo (Picman, 1986; Padilla González *et al.*, 2016). La γ -lactona puede formar un ciclo hacia C₆ o C₈ (Figura 1). La estereoquímica de la lactonización puede ser tanto α como β , ya que el anillo lactónico puede fusionarse con el resto de la estructura en la configuración *trans* o *cis* (Ahern & Whitney, 2014; Padilla González *et al.*, 2016). La configuración *trans* es la más común y como norma el H₇ está en α (Fischer, 1990). En algunos casos el metileno exocíclico está reducido como en la artemisinina, matricina, achillina y santonina o el doble enlace puede ser endocíclico. El sufijo “ólido” indica la presencia del grupo lactónico en la molécula.

Se clasifican en cuatro grandes grupos: Germacranólidos, Eudesmanólidos, Guaianólidos y Pseudoguaianólidos (Figura 1):

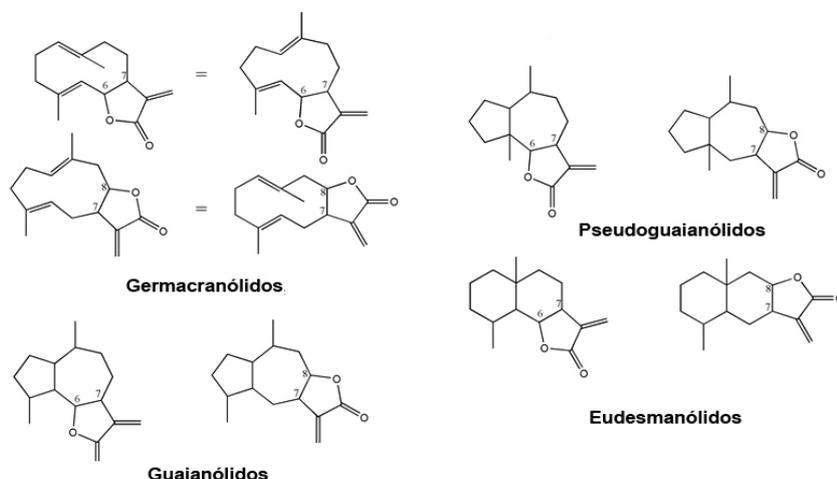


Figura 1. Principales grupos de lactonas sesquiterpénicas

Es común en las STLs la presencia de grupos epoxi, hidroxilos, hidroxilos esterificados con acetato, propionato, isobutirato, isovalerato y angelato, entre otros. Los glicósidos de lactonas y la presencia de átomos de azufre o halógenos son raros. En algunas estructuras puede aparecer un segundo grupo lactónico α,β insaturado (mikanólido, deoxielefantopina) o un anillo de ciclopentenona (dehidroleucodina, achillina) (Rodríguez *et al.*, 1976; Picman, 1986; Schmidt *et al.*, 2002).

Es posible encontrar en la literatura algunos capítulos de revisión sobre las STLs en los cuales se consideran diversos aspectos relacionados a ellas. En Yoshioka *et al.* (1973) se presentan los principales tipos estructurales y se consignan los espectros RMN de 200 compuestos; en Fischer *et al.* (1979) y Fischer (1990) se resumen consideraciones biogénicas sobre estos compuestos y la regulación de sus rutas biosintéticas. Budesinsky & Saman (1995) describen aspectos espectroscópicos de las STLs, principalmente enfocado al análisis de ^{13}C -RMN de este grupo de compuestos. Rodríguez *et al.*, (1976) y Picman (1986) describen sus actividades biológicas, complementadas más recientemente en el trabajo de Chaturvedi (2011). Chadwick *et al.* (2013) destaca la importancia de estos compuestos desde el punto de vista de su intervención en la fisiología de las plantas como antioxidantes, factores de crecimiento, antialimentarios y aleloquímicos y como principios activos de las plantas usadas en medicina tradicional. Adekenov (2013) y Adekenov & Atazhanova (2013) describen los métodos de aislamiento de estos compuestos y hacen referencia a las modificaciones químicas que se pueden practicar sobre la estructura para exaltar sus actividades biológicas. Adekenov & Atazhanova (2013) describen además las STLs naturales que contienen heteroátomos, sus métodos de extracción y sus actividades biológicas, mientras que Hohmann *et al.* (2016) despliega sus actividades antiinflamatorias. Por otra parte, Padilla González *et al.* (2016) discute el rol fisiológico y protector de las STLs en las plantas.

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS MÁS REPRESENTATIVAS

En la Figura 2 se exponen las estructuras de las lactonas sesquiterpénicas más representativas. La selección se ha hecho en base a las citas en la literatura, sus actividades biológicas o el hecho de ser utilizadas como medicamentos o estar bajo ensayos clínicos.

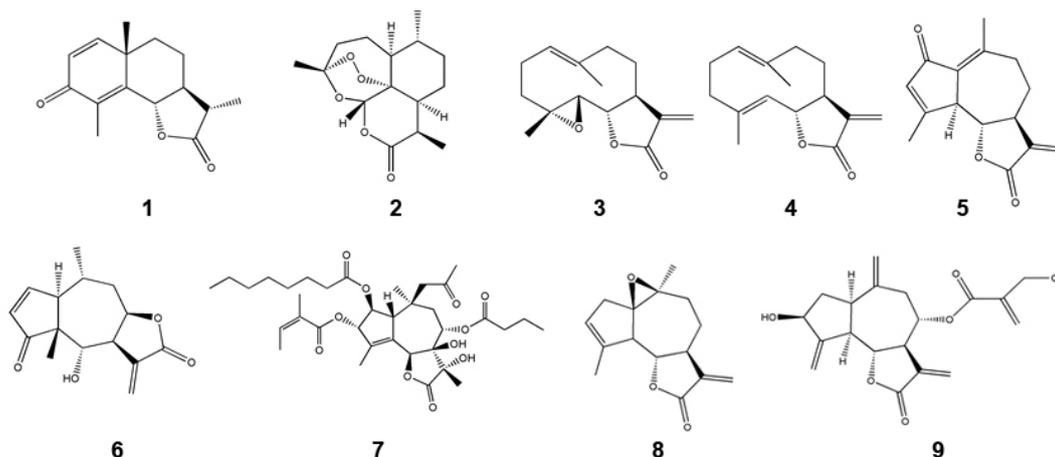


Figura 2. Lactonas sesquiterpénicas más representativas

Santonina

La santonina (**1**) fue aislada de *Artemisia santonica* (Asteraceae) en 1830 y fue una de las primeras STLs cuya estructura fue dilucidada (Birladeanu, 2003). Fue usada durante mucho tiempo como ascaricida, para eliminar toda clase de gusanos y para tratar la retención de orina y la enuresis causada por atonía de diferentes orígenes. Su uso fue abandonado debido a sus efectos tóxicos. Con el transcurrir de los años la investigación sobre esta STL demostró que poseía actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica (al Harbi *et al.*, 1994). Dado que se trata de una molécula de estructura sencilla ha sido objeto de numerosos estudios químicos que comprenden la síntesis de derivados con el objeto de exaltar sus propiedades antiproliferativas y de diferenciación celular en células de leucemia (Khazir *et al.*, 2013; Kweon *et al.*, 2011; Arantes *et al.*, 2010) y de su actividad antimalárica (Tani *et al.*, 1985), así como para la síntesis de otros guaianólidos y eudesmanólidos de interés.

Artemisinina

Esta STL fue aislada de *Artemisia annua* (Asteraceae), una planta cuyas partes aéreas son utilizadas en la medicina tradicional china como antimaláricas y febrífugas. La artemisinina (**2**) tiene como característica la presencia de un anillo de endoperóxido en su estructura. Recientemente, la Dra. Youyou Tu recibió, en forma compartida con otros investigadores, el Premio Nobel de Medicina 2015, por su descubrimiento de la artemisinina, principio activo con actividad antimalárica del qinghaosu (*Artemisia annua*). Este premio atrajo la atención sobre la importancia de la investigación de la medicina tradicional y de los productos naturales (The Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, 2017).

Actualmente, la artemisinina y sus derivados se utilizan en el tratamiento de la malaria contra cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*. Se han informado otras actividades para este compuesto como la actividad leishmanicida (Lezama Dávila *et al.*, 2007; Ghaffarifar *et al.*, 2015) y marcando su potencialidad como anticáncer debido a su capacidad de inhibir el crecimiento celular e inducir apoptosis en células de carcinoma hepatocelular (SMMC-7721) (Deng *et al.*, 2013) y otras líneas celulares (Crespo Ortiz & Wei, 2012; Das, 2015). Actualmente algunos derivados de la artemisinina están en fase I y II de ensayos clínicos en otros tipos de cáncer de pecho, colorectal y pulmón (Lone *et al.*, 2015). También ha sido descrita su actividad contra *Helicobacter pylori* (Sisto *et al.*, 2016).

Partenólido

El partenólido (**3**) es un principio activo presente en *Tanacetum parthenium*, Asteraceae (Liu, 2013). Esta hierba es conocida con los nombres vulgares de feverfew o Santa María, según el país, utilizada en Europa por centurias para el tratamiento de la migraña, fiebre y artritis (Chaturvedi, 2011). El partenólido posee efecto antiproliferativo e induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas de melanoma, pecho, colon, pulmón y leucemia entre otras (Wu *et al.*, 2006; Parada Turska *et al.*, 2007; Czyz *et al.*, 2010; Gunn *et al.*, 2011, Mathema *et al.*, 2012). Se han descrito otras actividades para este compuesto como la actividad frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. (Tiunan *et al.*, 2005; Izumi *et al.*, 2008), antiinflamatoria (Wang & Li, 2015), antiherpética (Onozato *et al.*, 2009), y antiosteoclastogénica (Kim *et al.*, 2014).

Costunólido

Se trata de un germacranólido presente en las raíces de *Saussurea lappa*, una hierba de la medicina tradicional china con propiedades anticáncer y antiinflamatorias. Este compuesto (**4**) está también presente en *Magnolia* sp., *Laurus nobilis* y *Costus speciosus*, entre otras especies. Posee un amplio rango de bioactividades: antidiabética y antioxidante (Eliza *et al.*, 2009, 2010), antiinflamatoria (Butturini *et al.*, 2014), antiulcerogénica (Zheng *et al.*, 2016), anticlastogénica (Cheon *et al.*, 2014) y una actividad anticáncer potencial. El costunólido ejerce su actividad antiproliferativa induciendo apoptosis a través de la generación de radicales libres (Wang *et al.*, 2016) e impidiendo la división celular (Liu *et al.*, 2011; Lin *et al.*, 2016), entre otros mecanismos. Presenta actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de pulmón (Wang *et al.*, 2016; Hua *et al.*, 2016), pecho (Roy & Manikkam, 2015), colon (Dong *et al.*, 2015), vejiga (Rasul *et al.*, 2013), cáncer ovárico resistente a platino (Yang *et al.*, 2011), hepatoma (Liu *et al.*, 2011) y leucemia (Choi & Lee, 2009).

Dehidroleucodina

La dehidroleucodina (**5**) es una STL aislada de *Artemisia douglasiana* que muestra actividad citotóxica en células de leucemia humana (Ordóñez *et al.*, 2016) y que inhibe el crecimiento de células de melanoma en modelos animales (Costantino *et al.*, 2016). Reduce la inflamación y el daño gastrointestinal inducido por etanol, protegiendo la mucosa gástrica *in vivo* (Guardia *et al.*, 2003; Wendel *et al.* 2008; Repetto & Boveris, 2010). Posee actividad inhibitoria del crecimiento de las formas infectivas de *T. cruzi* y de promastigotes de *Leishmania mexicana* (Jimenez Ortiz *et al.*, 2005; Barrera *et al.*, 2008). También se ha informado acerca de la actividad de este compuesto sobre cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* (Mustafi *et al.*, 2015).

Helenalina

Se trata de una STL presente en *Arnica montana* y en otras especies de la familia Asteraceae. Las actividades biológicas descritas para la helenalina (**6**) comprenden la actividad citotóxica (Grippio *et al.*, 1992), hepatoprotectora, antiinflamatoria, antioxidante (Lin *et al.*, 2014) y antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* (Boulanger *et al.*, 2007). Afecta la síntesis de esteroides en la corteza adrenocortical de rata (Supornsilchai *et al.*, 2006) y tiene actividad cardiotónica (Itoigawa *et al.*, 1987) y tripanocida (Schmidt *et al.*, 2002; Jimenez-Ortiz *et al.*, 2005).

Tapsigargina

Es un guaianólido aislado de *Thapsia garganica* (Apiaceae). Esta planta medicinal es originaria de la cuenca del Mar Mediterráneo y ya era mencionada por Hipócrates, Teofrasto, Dioscórides y Plinio como irritante de la piel y útil en el tratamiento de enfermedades pulmonares, catarro, fiebre y para afecciones reumáticas. En la búsqueda justamente del principio irritante de la piel es que se aisló de sus frutos y raíces la tapsigargina (**7**) cuya estructura y configuración fue determinada entre 1980 y 1985. Este compuesto demostró ser un poderoso liberador de histamina y un co-carcinógeno promotor de cáncer de piel en ratones (Andersen *et al.*, 2016). El interés en esta STL derivó del descubrimiento de su capacidad de inhibir la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA), cuya inhibición produce una alta concentración de calcio en el citosol que conduce a la apoptosis. Se han sintetizado varios análogos de este compuesto y una prodroga, la mipsagargina, ha demostrado una aceptable tolerancia y un buen perfil farmacocinético en pacientes con tumores sólidos. Se han completado ensayos clínicos de Fase I (Mahalingam *et al.*, 2016) y la Food and Drug Administration (EE UU) ha autorizado que el compuesto entre en ensayos clínicos de Fase II en pacientes con carcinoma hepatocelular resistente a sorafenib y en glioblastoma (Nhu & Christensen, 2015). El laboratorio Inspyr Therapeutics Inc. (Texas, USA) ha iniciado ensayos clínicos de Fase II en pacientes con cáncer de próstata (Inspyr, 2016).

Arglabina

La arglabina (**8**) es una STL del tipo guaianólido aislada de *Artemisia glabella*, una especie que crece en Kasakhstan, Rusia (Adekenov *et al.*, 1982). En 2002, Wong y Brown aislaron este mismo compuesto de *A. myriantha*, una planta usada en la medicina tradicional china. La arglabina demostró actividad citotóxica promisoriosa en diferentes líneas celulares y se obtuvieron derivados semisintéticos mediante la incorporación de átomos de cloro, bromo y grupos amino y epoxi en la molécula que incrementaron su actividad antitumoral. Uno de estos derivados, la dimetilamino arglabina, se encuentra en ensayos clínicos Fase I y II para el tratamiento de cáncer de pulmón, hígado y ovario (Lone *et al.*, 2015) y ha sido patentada en EEUU, Rusia, Kazakhstan, Uzbekistan, Tajikistan, Republica Kirghiz y Georgia (Adekenov, 2016). La arglabina es un agente antitumoral que actúa en forma diferente a la artemisinina, tapsigargina y partenólido, inhibiendo la farnesil transferasa, enzima involucrada en los procesos tumorales. Otras actividades biológicas han sido descritas para este compuesto como su actividad inhibitoria del crecimiento del virus A de la influenza, antiinflamatoria *in vivo* e inmunomoduladora (Lone *et al.*, 2015). Abderrazak *et al.* (2016) demostraron que reduce la inflamación en células pancreáticas del tipo β , representando un compuesto promisorio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Cinaropicrina

La cinaropicrina (**9**) es una STL de tipo guaianólido, que constituye el principio amargo de *Cynara scolymus* y ha sido aislada también de *Saussurea lappa*. Este compuesto inhibe el crecimiento de *Trypanosoma brucei* (Zimmerman *et al.*, 2013) y *T. cruzi* (Da Silva *et al.*, 2013). Es un agente antifotoenvejecimiento (Tanaka *et al.*, 2013), muestra actividad citotóxica en líneas celulares de leucemia (Cho *et al.*, 2004) y posee actividad antiespasmódica (Emerdorfer *et al.*, 2005).

OTRAS LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

La actividad tripanocida de muchas STLs ha sido ampliamente documentada (Sülzen & Martino, 2018; Alberti *et al.*, 2018), hecho que las convierte en compuestos promisorios para el desarrollo de nuevos agentes

tripanocidas. En investigaciones realizadas en el Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET) y la Cátedra de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, se ha demostrado que STLs pertenecientes al grupo de los ambrosanólidos, como la psilostachina (**10**), psilostachina C (**11**), cordilina (**12**) y cumanina (**13**) (Figura 3), aisladas de especies argentinas del género *Ambrosia*, presentan actividad tripanocida *in vitro* sobre los diferentes estadios de *T. cruzi*: epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes, con buenos índices de selectividad. Además, en modelos experimentales en ratón psilostachina, psilostachina C y cumanina produjeron una reducción significativa en los niveles de parasitemia en los ratones infectados y se observó un aumento de la tasa de supervivencia con respecto al grupo control (Sülsen *et al.*, 2008, 2011, 2013). El mecanismo de acción de psilostachina sería a través de la interacción con la hemina, mientras que psilostachina C ejercería su actividad tripanocida a través de la inhibición de la síntesis de esteroides (Sülsen *et al.*, 2016).

Otras STLs, pertenecientes al grupo de los germacranólidos, específicamente germacrólidos: mikanólido (**14**), deoximikanólido (**15**) y dehidromikanólido (**16**) (Figura 3), aisladas de plantas argentinas del género *Mikania*, por el mismo grupo de investigación, presentaron actividad *in vitro* sobre las formas infectivas y no infectivas del parásito. Deoximikanólido además fue activo *in vivo* en un modelo murino de Enfermedad de Chagas (Laurella *et al.*, 2017). Esta STL ejercería su actividad tripanocida actuando como un agente bloqueante de grupos tioles y produciendo disfunción mitocondrial en *T. cruzi* (Puente *et al.*, 2019).

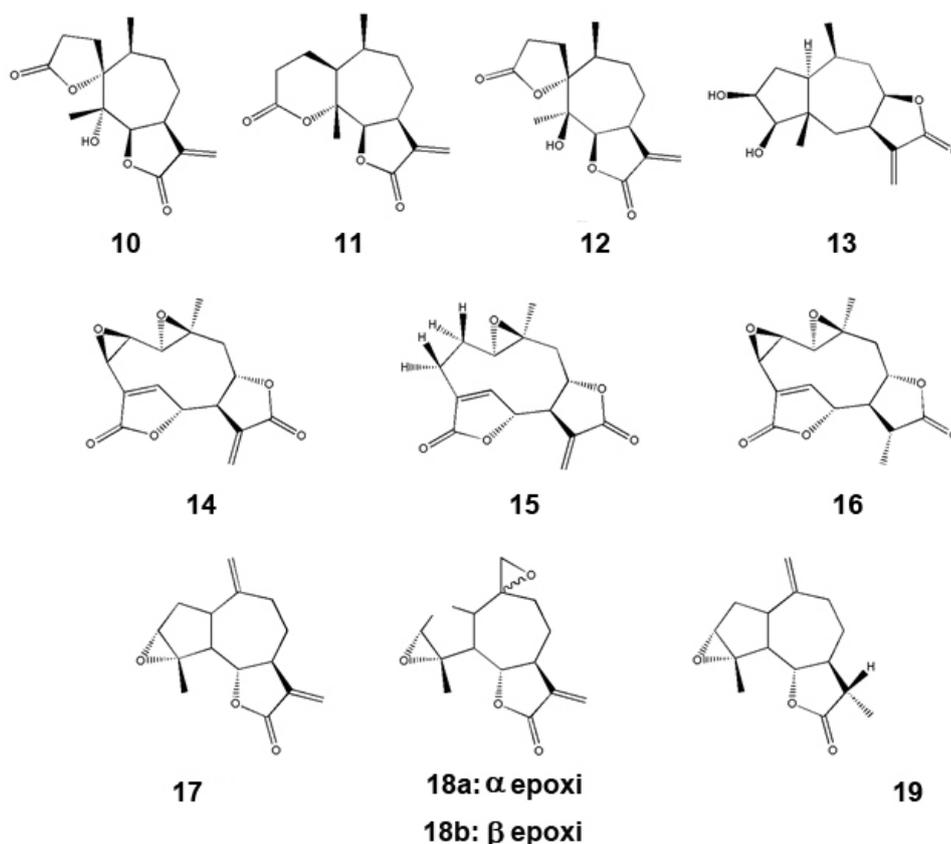


Figura 3. Otras lactonas sesquiterpénicas

Psilostachina, psilostachina C, cumanina y cordilina, así como mikanólido, deoximikanólido y dehidromikanólido demostraron además actividad sobre promastigotes de *Leishmania mexicana*, *L. braziliensis* y/o *L. amazonensis* (Sülsen *et al.*, 2008, 2013, Laurella *et al.*, 2017).

Recientemente, Sülsen *et al.* (2019) reportaron la actividad tripanocida y leishmanicida de derivados semi-sintéticos de la STL estafietina (**17**) aislada de *Stevia alpina* (Asteraceae) (Figura 3). El derivado epoxidado de estafietina (**18**) fue el compuesto más activo frente a las formas infectivas e intracelulares de *T. cruzi*, mientras que estafietina y dihidroestafietina (**19**) resultaron los compuestos más activos y selectivos sobre *L. braziliensis*.

TOXICIDAD

Las propiedades biológicas de las STLs son atribuidas al grupo α -metileno- γ -lactona que poseen, aunque otros grupos como el grupo α,β ciclopentenona, las cadenas laterales insaturadas y grupos epoxi pueden influir en su actividad. El grupo α,β insaturado puede reaccionar con grupos sulfhidrilos presentes en enzimas y proteínas, conduciendo a importantes efectos tóxicos. Las mismas características que hacen de las STLs moléculas interesantes como medicinas pueden ser también responsables de su toxicidad (Amorim *et al.*, 2013).

Los granjeros saben desde hace tiempo que las plantas que contienen este tipo de compuestos causan dermatitis de contacto y síntomas tóxicos en sus animales. Las ovejas, cabras, caballos y ganado vacuno muestran molestias nasales, oculares y gastrointestinales por consumir ciertas especies como *Centaurea solstitialis*, *C. maculosa*, *C. repens*, *Helenium* spp. e *Hymenoxis* spp., *Eupatorium urticifolium*, *Lactuca virosa*, y *Tanacetum vulgare*. La ingestión de *C. solstitialis* por un largo periodo produce en los caballos una enfermedad conocida como encéfalomalasia nigroestriatal, enfermedad neurológica que produce síntomas semejantes al Parkinson y puede inclusive desencadenar la muerte. Se considera responsable de estos síntomas a la cinaropicrina, una STL y a amins presentes en esta especie.

Las STLs del tipo picrotoxano y seco-prezizaano también actúan como neurotoxinas. Se han reportado convulsiones epileptoides en niños producidas por la ingestión de frutos de *Coriaria myrtifolia* y *C. ruscifolia*, que contienen STLs de tipo prezizaano. El anís estrellado de la China (*Illicium verum*) puede ser confundido con otra especie (*Illicium anisatum*) que contiene anisatina, una STL de tipo seco-prezizaano que produce convulsiones tónicas y clónicas.

Las STLs también producen efectos tóxicos en mamíferos herbívoros, poseen actividad insecticida, tienen efecto en la capacidad reproductiva de los animales y causan dermatitis de contacto (Heywood *et al.*, 1977). Los estudios sobre la genotoxicidad de las STLs son escasos. La artemisinina, usada en el tratamiento de la malaria, tiene efectos embriotóxicos en rata, aunque no se han reportado efectos en mujeres embarazadas. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud aconseja no usar esta droga en el primer trimestre del embarazo.

CONCLUSIONES

Las lactonas sequiterpénicas constituyen un importante grupo de compuestos naturales con una variedad de actividades biológicas interesantes cuya investigación química y farmacológica debe profundizarse para poder así ser empleadas como prototipos para el desarrollo de nuevas drogas útiles a la terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abderrazak A., K. El Hadri, E. Bosc, B. Blondeau, M.N. Slimane, B. Buchele *et al.* (2016) Inhibition of the inflammasome NLRP3 by arglabin attenuates inflammation, protects pancreatic β -Cells from apoptosis, and prevents Type 2 Diabetes Mellitus development in ApoE2Ki mice on a chronic high-fat diet. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 357(3):487-94. doi: 10.1124/jpet.116.232934.
- Adekenov S., M.N. Mukhammetzhanov, A. D Kagarlitskii, A.N.Kupriyanov (1982) Argalbin a new sesquiterpene lactone from *Artemisia glabella*. *Chem. Nat. Compd.* 18:623-4.
- Adekenov S.M. (2013) Natural sesquiterpene lactones as renewable chemical materials for new medicinal products. *Euras. Chem. Tech. J.* 15:163-174.
- Adekenov S.M. & G.A. Atazhanova (2013) Heteroatom-containing natural sesquiterpene lactones and methods for their obtaining. *Euras. Chem. Tech. J.* 15:195-208.
- Adekenov S.M. (2016) Chemical modifications of arglabin and biological activity of its new derivatives. *Fitoterapia* 110:196-205.
- Ahern J.R. & K.D. Whitney (2014) Sesquiterpene lactone stereochemistry influences herbivore resistance and plant fitness in the field. *Ann. Bot.* 113(4):731-40.
- Alberti, A., N. Cerny, A. Bivona A. & S. Cazorla (2018) "Antitrypanosomal and antileishmanial activities", in "Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects" (V. Sülsen & V. Martino, eds.), Springer, Cham., Switzerland, pp. 275-301.
- al-Harbi M.M., S. Qureshi, M.M. Ahmed, M. Raza, G.A. Miana, A.H. Shah (1994) Studies on the antiinflammatory, antipyretic and analgesic activities of santonin. *Jpn. J. Pharmacol.* 64(3):135-9.
- Amorim H.R., R.M. Gil da Costa, C. Lopes, M.M. Bastos (2013) Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit. Rev. Toxicol.* 43:559-79.
- Andersen T.G., C. Quiñonero López, T. Manczak, K. Martinez, H.T. Simonsen (2016) Thapsigargin from *Thapsia* L. to mipsagargin. *Molecules* 20:6113-27.
- Arantes F.F., L.C. Barbosa, C.R. Maltha, A.J., Demunder, P. Marcal da Costa, J.R. Ferreira *et al.* (2010) Synthesis of novel α -santonin derivatives as potential cytotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 45(12):6045-51. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.10.003.
- Barrera P.A., V. Jimenez-Ortiz, C. Tonn, O. Giordano, N. Galanti, M.A. Sosa (2008) Natural sesquiterpene lactones are active against *Leishmania mexicana*. *J. Parasitol.* 94(5):1143-49. doi: 10.1645/GE-1501.1.
- Birladeanu L. (2003) The stories of santonin and santonic acid. *Angew. Chem. Int. Ed Engl* 42(11):1202-08.
- Boulanger D., E. Brouillette, F. Jaspar, F. Maloian, J. Mainil, F. Bureau *et al.* (2007) Helenalin reduces *Staphylococcus aureus* infection *in vitro* and *in vivo*. *Vet. Microbiol.* 119: 330–8.
- Budesinsky M., D. Saman (1995) "Carbon 13 NMR spectra of sesquiterpene lactones", in Webb G (ed), vol 30. Academic Press, London, pp 231–475.
- Butturini E., R. Di Paola, H. Suzuki, I. Paterniti, A. Ahmad, S. Mariotto *et al.* (2014) Costunolide and dehydrocostuslactone, two natural sesquiterpene lactones, ameliorate the inflammatory process associated to experimental pleurisy in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 730(1):107-15.
- Chadwick M., H.Trewin, F. Gawthrop, C. Wagstaff (2013) Sesquiterpenoid lactones: benefits to plants and people. *Int. J. Mol. Sci.* 14:12780-805. doi 10.3390/ijms140612780.
- Chaturvedi D. (2011) "Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities", in: "Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry" (V. K. Tiwari and B.B. Mishra, eds.), Research Signpost, Kerala, India, pp. 313-34. ISBN: 978-81-308-0448-4.
- Cheon Y.H., M.J. Song, J.Y. Kim, S.C. Kwak, J.H. Park, C.H. Lee *et al.* (2014) Costunolide inhibits osteoclast differentiation by suppressing c-Fos transcriptional activity. *Phytother. Res.* 28(4):586-92.
- Cho J.Y., A.R. Kim, J.H. Jung, T. Chun, M.H. Ree, E.S. Yoo *et al.* (2004) Cytotoxic and proapoptotic activities of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, on the viability of leukocyte cancer cell lines. *Eur. J. Pharmacol.* 492(2-3):85-94.
- Choi J.H. & K.T. Lee (2009) Costunolide-induced apoptosis in human leukemia cells: involvement of c-Jun N-terminal kinase activation. *Biol. Pharm. Bull.* 32(10):1803-08.
- Costantino V., L. Lobos Gonzalez, J. Ibáñez, D. Fernández, F.D Cuello Carrión, M.A. Valenzuela *et al.* (2016) Dehydroleucodine inhibits tumor growth in a preclinical melanoma model by inducing cell cycle arrest, senescence and apoptosis. *Cancer Lett.* 372:10-23.

- Crespo Ortiz M.P. & M.Q. Wei (2012) Antitumour activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012:247597. doi:10.1155/2012/247597.
- Cyz M., K. Lesiak Mieczkowska, K. Koprowska, A. Szulawska-Mroczek, M. Wozniak et al. (2010) Cell context-dependent activities of parthenolide in primary and metastatic melanoma cells. *Br. J. Pharmacol.* 160(5):1144-57.
- Da Silva C.F., G. Batista da Gama, J.S. De Araujo. M.M. Batista, J. Lionel, E.M. de Souza et al.. (2013) Activities of psilostachyn A and cynaropicrin against *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57(11):5307-05.
- Das A.K. (2015) Anticancer effect of antimalarial artemisinin compounds *Ann. Med. Health Sci. Res.* 5(2):93-102. doi:10.4103/2141-9248.153609.
- Deng X.R., Z.X. Liu, F. Liu, L. Pan, H.P. Yu, J.P. Jiang et al. (2013) Holotransferrin enhances selective anticancer activity of artemisinin against human hepatocellular carcinoma cells. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 33(6):862-65.
- Dong G.Z., A.R. Shim, J.S. Hyeon, H.J. Lee, J.H. Ryu (2015) Inhibition of Wnt/ β -catenin pathway by dehydrocostus lactone and costunolide in colon cancer cells. *Phytother. Res.* 29(5):680-6.
- Eliza J., P. Daisy, S. Ignacimuthu (2010) Antioxidant activity of costunolide and eremanthin isolated from *Costus speciosus* (Koen ex. Retz) Sm. *Chem. Biol. Interact.* 188(3):467-72. doi: 10.1016/j.cbi.2010.08.002.
- Eliza J., P. Daisy, S. Ignacimuthu, V. Duraipandiyan (2009) Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from *Costus speciosus* (Koen ex. Retz.) Sm. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 179(2-3):329-34.
- Emendorfer F., F. Bellato, V.F. Noldin, V. Cechinel Filho, R.A. Yunes, F. Delle Monache et al. (2005) Antispasmodic effect of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea pig ileum. *Biol. Pharm. Bull.* 28(5):902-4.
- Fischer N.H., E.J. Oliver, H.D. Fischer (1979) "The biogenesis and chemistry of sesquiterpene lactones", in "Progress in chemistry of organic natural products" (Herz W., H. Grisebach, G.W. Kirby eds.) vol 38, Springer Verlag, New York, pp. 47-390.
- Fischer N.H. (1990) "Sesquiterpene lactones: biogenesis and biomimetic transformations", in "Biochemistry of the mevalonic acid pathway to terpenoids" (Towers G., H. Towers eds.), Plenum Press, New York, pp. 161-201.
- Ghaffarifar F., F. Esavand Heydari, A. Dalimi, M. Z. Hassan, M. Delavari, H. Mikaeiloo (2015) Evaluation of apoptotic and antileishmanial activities of artemisinin on promastigotes and BALB/C mice infected with *Leishmania major*. *Iran. J. Parasitol.* 10(2):258-67.
- Grippo A.A., I.H. Hall, H. Kiyokawa, H. Muraoka, Y.C. Shen, K.H. Lee (1992) The cytotoxicity of helenalin, its mono and difunctional esters, and related sesquiterpene lactones in murine and human tumour cells. *Drug. Des. Discov.* 8(3):191-206.
- Guardia T., A.O. Juarez, E. Guerreiro, J.A. Guzmán, L. Pelzer (2003) Antiinflammatory activity and effect on gastric acid secretion of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*. *J. Ethnopharmacol.* 88(2-3):195-8.
- Gunn E.J., J.T. Williams, D.T. Huynh, M.J. Iannotti, C. Han, F.J. Barrios et al.. (2011) The natural products parthenolide and andrographolide exhibit anticancer stem cell activity in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 52(6):1085-97.
- Heywood V.H., J.B. Harbone, B.L. Turner (1977) "An overture to the Compositae", in "The biology and chemistry of the Compositae (Heywood J.B., J.B. Harbone, B.L. Turner eds.), vol 1, Academic Press, New York, London, pp 1-20.
- Hohmann M., D. Longhi-Balbinot, C. Guazelli et al. (2016) "Sesquiterpene lactones: Structural diversity and perspectives as anti-inflammatory molecules", in "Studies in natural products chemistry: bioactive natural products", Atta-ur-Rahman FRS (ed.), vol 49, Elsevier, Amsterdam, pp 313-34.
- Hua P., G. Zhang, Y. Zhang, M. Sun, R. Cui, X. Li et al. (2016) Costunolide induces G1/S phase arrest and activates mitochondrial-mediated apoptotic pathways in SK-MES 1 human lung squamous carcinoma cells. *Oncol. Lett.* 11(4):2780-86.
- Inspyr Therapeutics Inc. (Texas, Unites States) (2016) Inspyr Therapeutics Announces Mipsagargin Ph 2 Trial for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Expressing PSMA. <http://www.inspyr.com/news/press-releases/detail/625/inspyr-therapeutics-announces-mipsagargin-ph-2-trial-for>. Accessed 18 Aug 2016.
- Itoigawa M., K. Takeya, H. Furukawa, K. Ito (1987) Mode of cardiotoxic action of helenalin, a sesquiterpene lactone, on guinea pig ventricular myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9(2):193-201.
- Izumi E., L.G. Morello, T. Ueda-Nakamura, S. E. Yamada-Ogatta, B.P. Filho, D.A. Cortez et al. (2008) *Trypanosoma cruzi*: antiprotozoal activity of parthenolide obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. (Asteraceae, Compositae) against epimastigote and amastigote forms. *Exp. Parasitol.* 118(3):324-30.

- Jimenez-Ortiz V., S.D. Brengio, O. Giordano, C. Tonn, M. Sánchez, M.H. Burgos *et al.* (2005) The trypanocidal effect of sesquiterpene lactones helenalin and mexicanin on cultured epimastigotes. *J. Parasitol.* 91(1):170-4.
- Khazir J., P.P. Singh, D.M. Reddy, I. Heyder, S. Shafi, S.D. Sawant *et al.* (2013) Synthesis and anticancer activity of novel spiro-isoxazoline and spiro-isoxazolidine derivatives of α -santonin. *Eur. J. Med. Chem.* 63:279-89. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.003.
- Kim J.Y., Y.H. Cheon, K.H. Yoon, M. Sue Lee, J. Oh (2014) Parthenolide inhibits osteoclast differentiation and bone resorbing activity by down-regulation of NFATc1 induction and c-Fos stability, during RANKL-mediated osteoclastogenesis. *BMB Reports* 47(8):451-6.
- Kweon S.H., K.T. Kim, J. H. Hong, T.S. Kim, B.G. Choi (2011) Synthesis of C (6)-epimer derivatives of diacetoxy acetal derivative of santonin and their inducing effects on HL-60 leukemia cell differentiation. *Arch. Pharm. Res.* 34(2):191-8. doi: 10.1007/s12272-011-0202-4.
- Laurella L., N. Cerny, A. Bivona, A. Sanchez Aliberti, G. Giberti, E. Malchiodi, *et al.* (2017) Assessment of sesquiterpene lactones isolated from *Mikania* plant species for their potential efficacy against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* sp. *Plos Neglected Trop. Dis.* 11 (9) doi.org/10.1371/journal.pntd.0005929.
- Lezama Dávila C.M., A.R. Satoskar, M. Úc Encalada, A.P. Isaac-Marquez (2007) Leishmanicidal activity of artemisinin, deoxoartemisinin, artemether and arteether. *Nat. Prod. Comm.* 2(1):1-4.
- Lin X., Z. Peng, C. Su (2016) Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. *Int. J. Mol. Sci.* 16 (5):10888-906.
- Lin X., Z. Shijun, H. Renbin, R. Huang, Q. Huang (2014) Helenalin attenuates alcohol-induced hepatic fibrosis by enhancing ethanol metabolism, inhibiting oxidative stress and suppressing HSC activation. *Fitoterapia* 95:203-13.
- Liu C.Y., H.S. Chang, I.S. Chen, C.J. Chen, M.L. Hsu, S.L. Su *et al.* (2011) Costunolide causes mitotic arrest and enhances radiosensitivity in human hepatocellular carcinoma cells. *Radiat. Oncol.* 6:56. doi: 10.1186/1748-717X-6-56.
- Liu Y.H. (2013) Progress in the research of structure and pharmacological activity of parthenolide (Review). *Chin. J. Pharm. Biotechnol.* 20(6):586-9.
- Lone S.H., K.A. Bhat, M. A. Khuroo (2015) Arglabin: from isolation to antitumor evaluation. *Chem. Biol. Int.* 240:180-98.
- Mahalingam D., G. Wilding, S. Denmeade, J. Sarantopoulos, D. Cosgrove, J. Cetnar *et al.* (2016) Mipsagargin, a novel thapsigargin-based PSMA-Activated prodrug: results of a first-in-man phase I clinical trial in patients with refractory, advanced or metastatic solid tumours. *Br. J. Cancer* 114(9): 986-94.
- Mathema V.B., Y.S. Koh, B.C. Thakuri, M. Sillanpää (2012) Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and antiinflammatory activities. *Inflammation* 35(2):560-5. doi: 10.1007/s10753-011-9346.
- Mustafi S., M.L. Veisaga, L.A. López, M.A. Barbieri (2015) A novel insight into dehydroleucodine mediated attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence mechanism *Biomed. Res. Int.* 2015:216097. doi.org/10.1155/2015/216097.
- Newman D.J. & G.M. Gragg (2016) Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* 79(3):629-61.
- Nhu T.Q. & S.B. Christensen (2015) Thapsigargin, origin, chemistry, structure activity relationship and prodrug development. *Curr. Pharm. Des.* 21:5501-17.
- Onozato T., C.V. Nakamura, D.A. Garcia Cortez, B.P. Díaz Filho, T. Ueda-Nakamura (2009) *Tanacetum vulgare*: antiherpes virus activity of crude extract and the purified compound parthenolide. *Phytother. Res.* 23(6):791-6.
- Ordóñez P.E., K.K. Sharma, L.M. Bystrom, M.A. Alas, R.G., Enriquez O., Malagon *et al.* (2016) Dehydroleucodine, a sesquiterpene lactone from *Gynoxys verrucosa*, demonstrates cytotoxic activity against human leukemia cells. *J. Nat. Prod.* 79(4):691–6. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00383.
- Padilla Gonzalez G.F., F. Antunes dos Santos, F. Batista Da Costa (2016) Sesquiterpene lactones: more than protective plant compounds with high toxicity. *CRC Crit. Rev. Plant Sci.* 35(1):18-37.
- Parada Turska J., R. Paduch, M. Majdan, M. Kandefer-Szerszeń, W. Rzeski (2007) Antiproliferative activity of parthenolide against three human cancer cell lines and human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacol. Rep.* 59(2):233-7.
- Picman A. (1986) Biological activities of sesquiterpene lactones. *Biochem. Syst. Ecol.* 14(3):255-81.
- Puente V., L.C. Laurella, R.M. Spina, E. Lozano, V.S. Martino, M.A. Sosa, *et al.* (2019) Primary targets of the sesquiterpene lactone deoxymikanolide on *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine* 56: 27-34.
- Rasul A., R. Bao, M. Malhi, B. Zhao, I. Tsuji, J. Li *et al.* (2013) Induction of apoptosis by costunolide in bladder cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial dysfunction. *Molecules* 18(2):1418-33.

- Repetto M.G. & A. Boveris (2010) Bioactivity of sesquiterpenes: compounds that protect from alcohol-induced gastric mucosal lesions and oxidative damage. *Mini Rev. Med. Chem.* 10(7):615-23.
- Rodríguez E., G.H.N. Towers, J.C. Mitchell (1976) Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry* 15:1573-80.
- Roy A. & R. Manikkam (2015) Cytotoxic impact of costunolide isolated from *Costus speciosus* on breast cancer via differential regulation of cell cycle - An in-vitro and in-silico approach. *Phytother. Res.* 29(10):1532-39.
- Schmidt T.J., R. Brun, G. Willuhm, S.A. Kalid (2002) Antitrypanosomal activity of helenalin and some structurally related sesquiterpene lactones. *Planta Med.* 68(8):750-1.
- Schmidt T.J. (2006). Structure-activity relationships of sesquiterpene lactones. *Studies Nat Prod Chem*, 33, 309–92.
- Sisto F., M.M. Scaltrito, C. Masia, A. Bonomi, V. Coccè, G. Marano et al. (2016) In vitro activity of artemisone and artemisinin derivatives against extracellular and intracellular *Helicobacter pylori*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 48(1):101-5.
- Supornsilchai V., O. Söder, K. Svechnikov (2006) Sesquiterpene lactone helenalin suppresses Leydig and adrenocortical cell steroidogenesis by inhibiting expression of the steroidogenic acute regulatory protein. *Reprod. Toxicol.* 22(4):631-5.
- Sülzen V., F. Frank, S. Cazorla, C. Anesini, E. Malchiodi, B. Freixa et al. (2008) Trypanocidal and leishmanicidal activities of sesquiterpene lactones from *Ambrosia tenuifolia* Sprengel (Asteraceae)". *Antimicrob. Agents and Chemother.* 52: 2415-19.
- Sülzen V., F. Frank, S. Cazorla, P. Barrera , B. Freixa, R. Vila et al. (2011) Psilostachyin C: a natural compound with trypanocidal activity. *Int. J. Antimicrob. Agents* 37:536-43.
- Sülzen V.P., S. I. Cazorla, F.M. Frank, L.C. Laurella, L.V. Muschiatti, C. A. Catalán *et al.* (2013) Natural terpenoids from *Ambrosia* species are active in vitro and in vivo against human pathogenic trypanosomatids. *Plos Neglected Disease* 7 (10) e2494.
- Sülzen V.P., V. Puente, D. Papademetrio, A. Batle, V.S. Martino, M.F. Frank *et al.* (2016) Mode of action of the sesquiterpenelactones Psilostachyin and Psilostachyin C on *Trypanosoma cruzi*. *Plos One* DOI:10.1371/journal.pone.0150526 March 3, 2016.
- Sülzen V.P. & V. S. Martino (2018). "Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects". (Sülzen V.P & V.S. Martino, eds.), Springer, Suiza.
- Sülzen V.P., E. Lizarraga, O. Elso, N. Cerny, A. Sanchez Alberti, A. Bivona *et al.* (2019) Activity of Estafietin and Analogues on *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania braziliensis*. *Molecules* 24(7) pii: E1209. doi: 10.3390/molecules24071209.
- Tanaka Y.T., K. Tanaka, H. Kojima, T. Hamada, T. Masutani, M. Tsuboi *et al.* (2013) Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. suppresses photoaging of skin inhibiting the transcription activity of nuclear factor kappa B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23(2):518-23.
- Tani S., N. Fukamiya, H. Kiyokawa, H.A. Musallam, R.O Pick, K.H. Lee (1985) Antimalarial agents. 1. alpha-santonin-derived cyclic peroxide as potential antimalarial agent. *J. Med. Chem.* 28(11):1743-44.
- The Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (2017) Nobel Prize for the discovery of natural product-derived drugs. Disponible en: (<https://www.ga-online.org/events-2/ifpvgksc21/Nobel-Prize-for-the-discovery-of-natural-productderived-drugs>). Consultada el 8 de agosto 2016.
- Tiuman T.S., T. Ueda-Nakamura, D.A. Garcia Cortez, B.P. Dias Filho, J.A. Morgado Díaz *et al.* (2005) Antileishmanial activity of parthenolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Tanacetum parthenium*. *Antimicrob. Agents Chem.* 49(1):176-182.
- Wang M. & Q. Li (2015) Parthenolide could become a promising and stable drug with anti-inflammatory effects. *Nat. Prod. Res.* 29(12):1092-1101.
- Wang Z., X. Zhao, X. Gong (2016) Costunolide induces lung adenocarcinoma cell line A549 cells apoptosis through ROS (reactive oxygen species)-mediated endoplasmic reticulum stress. *Cell. Biol. Int.* 40(3):289-97.
- Wendel G.H., A. O. María, J.A. Guzmán, O. Giordano, L.E. Pelzer (2008) Antidiarrheal activity of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*. *Fitoterapia* 79(1):1-5
- Wong H.F. & G.D. Brown (2002) Dimeric guaianolides and a fulvenoguaianolide from *Artemisia myriantha*. *J. Nat. Prod.* 65:481-6.

- Wu C., F. Chen, J.W. Rushing, X. Wang, H.J. Kim, G. Huang *et al.* (2006) Antiproliferative activities of parthenolide and golden feverfew extract against three human cancer cell lines. *J. Med. Food* 9(1):55-61.
- Yang Y.I., J.H. Kim, K.T. Lee, J.H. Choi *et al.* (2011) Costunolide induces apoptosis in platinum-resistant human ovarian cancer cells by generating reactive oxygen species. *Gynecol. Oncol.* 123(3):588-596.
- Yoshioka H., T.J. Mabry, B.Timmerman (1973) Sesquiterpene lactones. University of Tokio Press, Tokio.
- Zheng H., Y. Chen, J. Zhang. L. Wang, Z. Jin, H. Huang *et al.* (2016) Evaluation of protective effects of costunolide and dehydrocostuslactone on ethanol-induced gastric ulcer in mice based on multi-pathway regulation. *Chem. Biol. Int.* 250:68-77.
- Zimmerman S., M. Ouifir, A. Leroux, R.L. Krauth Siegel, K. Becker, M. Kaiser *et al.* (2013) Cynaropicrin targets the trypanothione redox system in *Trypanosoma brucei*. *Bioorg. Med Chem.* 21 (22): 7202-9.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo forma parte el capítulo: Sülsen V.P. & V.S. Martino (2018) "Overview", in "Sesquiterpene Lactones. Advances in their Chemistry and Biological Aspects" (V. Sülsen & V. Martino, eds.), Springer, Cham., Switzerland, pp. 3-18.

RECOMENDACIONES PARA LOS AUTORES

Revista Farmacéutica, órgano editorial de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, considerará la publicación de trabajos de revisión y actualización vinculados directa o indirectamente a las Ciencias Farmacéuticas y/o Bioquímicas.

Los trabajos a ser publicados lo serán generalmente por invitación del Comité Editor. De no ser así, quienes tengan interés en publicar sus trabajos podrán elevarlos al Comité Editor, incluyendo un breve *curriculum vitae* del autor en caso de no ser miembros de la Academia. Los artículos recibidos serán revisados por pares, devolviéndose a los autores aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos y orientación de *Revista Farmacéutica*. Si el Comité Editor sugiere correcciones en el contenido de los trabajos, los autores serán invitados a enviar una nueva versión.

Los autores deberán enviar una copia impresa del trabajo al Comité Editor de Revista Farmacéutica, Junín 956 (1113), CABA, Argentina, remitiendo al mismo tiempo el archivo correspondiente en Word a la dirección de correo electrónico acad@ffyb.uba.ar. El texto no deberá superar las 10.000 palabras, incluidas leyendas de gráficos y figuras y referencias bibliográficas.

Las opiniones vertidas en *Revista Farmacéutica* son exclusiva responsabilidad de los autores y no comprometen a la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

LA PRESENTACIÓN DEBERÁ AJUSTARSE A LAS SIGUIENTES NORMAS GENERALES

Configuración de páginas. El texto debe ser elaborado en Microsoft Word, tamaño de papel A4, con márgenes superior, izquierdo, inferior y derecho de 2,5 cm e interlineado de 1,5 cm, con alineación justificada. Las páginas serán numeradas en el ángulo inferior derecho. En cada punto y aparte dejar sangría. La letra a emplear es Arial, estilo normal, cuerpo 11.

Título. Debe ser claro, descriptivo y conciso (no exceder las 20 palabras), sin abreviaturas, alineación centrada, en negrita y cuerpo 16. Deberá incluir una traducción al inglés, que será incorporada al **Summary**.

Autores. Debajo del título deberán consignarse los nombres y apellidos completos de los autores, separados por una coma y en negrita, con indicación (*) del autor a quien dirigir la correspondencia. A continuación deberá señalarse el nombre del lugar de trabajo y las direcciones completas de los autores, destacando con superíndices numéricos la relación entre un autor y su lugar de trabajo.

Resumen. Deberá contener de 200 a 300 palabras, sin secciones (un solo párrafo) Debe reflejar claramente y de manera concisa los temas tratados en el trabajo. A continuación se incluirá una versión del mismo en inglés (**Summary**) que se inicie con la traducción del título en el mismo idioma. Luego del Summary se incluirán tres **Palabras Clave** en español e inglés (**Key Words**).

Cuerpo del manuscrito. Deberá contener una **Introducción**, seguida de un desarrollo que incluya los **Títulos** de los diferentes ítems que lo compongan, finalizando con las **Conclusiones**, las **Referencias Bibliográficas** y los **Agradecimientos**, cuando correspondan. En el caso que el texto corresponda a conferencias, disertaciones o exposiciones en reuniones científicas realizadas por el autor, este hecho deberá consignarse en el ítem Agradecimientos, al igual que si se trata de una tesis doctoral o de maestría.

Referencias en el texto. Deberán incluir el nombre del autor y el año de publicación en caso de un único autor (ej. Palmer, 2014) o de dos autores (ej. Gornes & Turner, 2011), pero si son más de

dos autores debe consignarse sólo el apellido del primer autor seguido por la locución *et al.* y el año de publicación (ej. Roberts *et al.*, 2012).

Normas generales. Las abreviaturas, siglas y acrónimos se presentarán con la denominación completa la primera vez que se mencionen, debiendo respetar las pautas internacionales. Recuerde no incluir abreviaturas en el Título y el Resumen. Los signos tales como: + - = <> deben ser espaciados (Ej.: $P < 0,05$). Los grados de temperatura deben citarse en grados Celsius y dejando un espacio (Ej.: 35 °C y no 5°C). Las unidades de cualquier dato deben seguir el Sistema Internacional de Unidades. Si se hace referencia a especies, el nombre científico completo deberá figurar la primera vez que sea citado (ej. *Opuntia boldinghii* Britton & Rose); en posteriores menciones se usará solo la letra inicial del género más el epíteto específico sin siglas de autores (ej. *O. boldinghii*). Toda locución latina deberá ir en letra cursiva (Ej.: *et al.*, *e.g.*, *in vitro*, *ad libitum*). En el texto se pueden utilizar símbolos y fórmulas químicas corrientes para reemplazar las denominaciones correspondientes (Ej.: H₂O, NaCl, H₂SO₄), pero en el caso de no ser corrientes deben nombrarse y colocarse entre paréntesis la fórmula empírica (Ej.: dihidrogeno-piroarseniato de plomo (Pb (H₂As₂O₇)₂). Las fórmulas químicas y soluciones deben especificar la forma empleada (Ej.: anhidra o hidratada) y la concentración debe estar en unidades claramente definidas. Al comienzo de las frases escriba siempre el número en letras (e.g., “Treinta y dos...”). Cuando una sola unidad aparece como denominador, escríbalo como cociente (e.g., g/m²; en el caso de dos o más unidades en el denominador, use exponentes negativos (e.g., g.m⁻².h⁻¹). Use “L” en lugar de “l” para litros, “h” para horas y “min” para minutos, pero no abrevie “día”. Las expresiones matemáticas deben ser representadas cuidadosamente.

Tablas. Deberán llevar numeración arábica de acuerdo al orden en que sean citadas. Pueden insertarse en el cuerpo del manuscrito o incluirse al final del trabajo, a continuación de las Referencias bibliográficas, indicando su posición exacta en el texto. Trate que sean lo más simple posible. Los títulos de las tablas, también con la misma configuración del texto, deben colocarse por encima de las mismas y serán numerados con números arábigos. La palabra “Tabla” en el título debe ir en negrita (Ej.: **Tabla 1**:). El epígrafe de las tablas debe permitir que las tablas se entiendan sin necesidad de leer el artículo; si corresponde, las unidades deben ser explícitas en todos los valores que acompañan a una medida o conteo. No debe repetirse la misma información en tablas y figuras; si ambas fueran claras, es preferible una figura. No incluya en las tablas ningún tipo de información que no se discuta en el manuscrito. Las tablas deben prepararse en formato de tablas en MS Word, cada una en una página diferente. Para la creación de tablas utilizar el menú correspondiente de Microsoft Word, en el tamaño y tipo de letra usados en el texto. En el texto, la palabra “Tabla” no debe ser abreviada. No deben colocarse cuadros innecesarios. Las abreviaturas dentro de las tablas deberán ser identificadas con una nota al pie de la misma.

Figuras

Serán consideradas figuras los gráficos, dibujos y fotografías, entre otras. Los archivos de las figuras deben tener extensión TIFF, BMP o JPEG, con un tamaño aproximadamente de 12 cm. de alto y con una resolución de 300 dpi. Pueden ser figuras en color. Los títulos de las figuras deberán colocarse por debajo de las mismas y ser numerados con números arábigos. La palabra figura en el título debe ir en negrita (Ej.: **Figura 1**). Cada una debe ser autoexplicativa y debe estar referenciada en el texto. Las abreviaturas dentro de las figuras deben ser identificadas con una nota al pie de la misma. Evite repetir información en tablas, figuras y texto. La nomenclatura, abreviaturas, símbolos y unidades usados en una figura deben coincidir con aquellos usados en el texto. Incluya las figuras en su archivo de procesador de textos, pegándolas o insertándolas cada una en una hoja distinta. La imagen debe estar en su tamaño final (preferiblemente 70 mm de ancho).

Asegúrese que la imagen en el procesador de textos esté de acuerdo con lo que desea (e.g., tamaño de letras y símbolos), ya que así se verá en la versión impresa; diseñarla en ese tamaño en el programa de origen facilita este proceso. Para figuras que consten de más de una parte (e.g. parte a), b) y c), por favor provea las diferentes partes por separado. Cada figura debería estar centrada en una página diferente y con su tamaño y orientación finales. En el texto la palabra "Figura" debe ser abreviada (Fig.). Las fotografías y mapas sólo deben incluirse si proveen información esencial para entender el artículo. Deben ser claras y con alto contraste. Nómbrelas y numérelas como si fueran figuras.

Referencias bibliográficas.

Bajo este título y en mayúsculas se deberán consignar, en orden alfabético de autores, todas las citas consignadas en el texto y aquellas incluidas en Tablas o Figuras que no figuren en el texto. Las referencias deberán seguir las siguientes pautas, de acuerdo a que se trate de artículos en revistas (1), monografías (2), capítulos de libros (3) o referencias de internet (4):

1. En trabajos de uno o más autores, se deben consignar la totalidad de ellos. En el caso de más de 6 autores, luego del nombre del sexto autor se deberá incluir la locución "et al.", tal como se consigna en los siguientes ejemplos:

Cho W.Y., J. Lee, S.C. Lee, K.M. Huh & K. Park (2004) Hydrotropic agents for study of *in vitro* paclitaxel release from polymeric micelles. *J. Control. Release*. **97**: 249-57.

Medeiros R., G.F. Passos, C.E. Vitor, J. Koepf, T.L. Mazzuco, L.F. Pianowski, et al. (2007) Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw *Brit. J. Pharmacol.* **151**: 618-27.

Los nombres de las publicaciones deben ser abreviadas de acuerdo al estilo establecido en "ISI JournalTitleabbreviations"

(https://images.webofknowledge.com/WOK46P9/help/WOS/A_abrvjt.html).

2. En las monografías deben consignarse los nombres de todos los autores, de acuerdo al ejemplo citado a continuación:

Vogel, W.H., B.A. Scholken, J. Sandow & G. Muller (2002). "*Drug discovery and evaluation, Pharmacological assay*", Second Edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, pp. 906-44.

3. En el caso de capítulos de libros se deben consignar tanto los nombres de los autores del capítulo como de los editores, como se menciona en el siguiente ejemplo:

Aristide, V. & J.W. Martin (2005) "*Doxorubicin*", in "Analytical profiles of drug substances" (F. Klaus, ed.), Academic Press, New York, pp. 245-74.

4. Para publicaciones que sólo tienen citas de internet, el estilo a seguir es el siguiente

Duke, J.A. "*Medical Botany. Module 8: Amazonian (Iberoamerican)*". Disponible en: (<http://www.ars-grin.gov/duke/syllabus/module8.htm>). Consultada el 4 de marzo de 2015.

Los nombres científicos completos deberán ser colocados en su primera mención. En posteriores menciones se usará solo la letra inicial del género más la especie sin agregar el clasificador (abreviaturas “*var.*”, “*subsp.*”, etc.). Los nombres comunes de especies bien conocidas pueden ser usados una vez que hayan sido identificados con los nombres científicos completos en su primera mención. Toda locución latina deberá ir en letra cursiva (Ej.: *et al.*, *in vitro*, *Opuntia boldinghii*).

Citas en el texto: En el texto, las referencias se colocarán con números consecutivos, entre paréntesis, de acuerdo con el orden en que se presenten y deberán ser ordenadas numéricamente en las correspondientes referencias bibliográficas.

Tablas y cuadros: Se citarán con numeración arábica con su correspondiente título y epígrafe. Los títulos de las tablas deberán colocarse por encima de las mismas y serán numeradas con números arábigos. En el texto, la palabra “Tabla” no debe ser abreviada. Las abreviaturas dentro de las tablas deberán ser identificadas con una nota al pie de la misma.

Resultados gráficos que se toman de bibliografías de trabajos publicados, deberán presentar autorización del autor o del editor que los publicó, y se consignará el crédito de la procedencia en el manuscrito.

Figuras: Los archivos de las figuras deben tener extensión TIFF, BMP o JPEG, con un tamaño aproximadamente de 12 cm. de alto y con una resolución de 300dpi. Pueden ser figuras en color. Los títulos de las figuras deberán colocarse por debajo de las mismas y ser numeradas con números arábigos.

En el texto la palabra “Figura” debe ser abreviada a “Fig.”. Las abreviaturas dentro de las figuras deben ser identificadas con una nota al pie de la misma.