

Lignanos, neolignanos y compuestos relacionados

1. Generalidades	277
2. Origen biosintético	280
3. Interés biológico de los lignanos	281
4. Drogas con lignanos y compuestos relacionados	283
podófilo	283
cardo María	287
<i>Schizandra</i>	288
chaparral	289
<i>Hypoxis</i>	290
5. Bibliografía	290

1. GENERALIDADES

En el momento actual de conocimientos, se pueden distinguir cuatro grupos de compuestos cuya formación implica la condensación de unidades fenilpropánicas: lignanos, neolignanos, «oligómeros» y norlignanos. Además, generalmente se unen a este grupo los lignoides o *lignanos híbridos*.

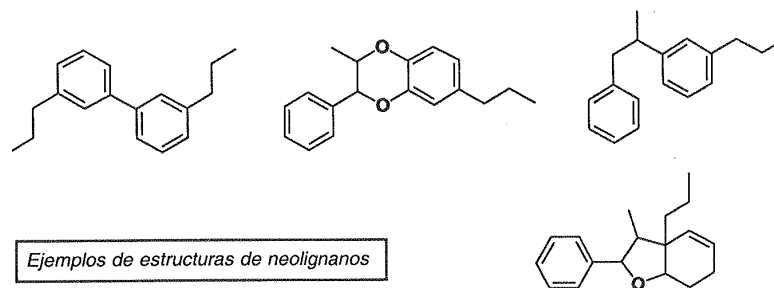
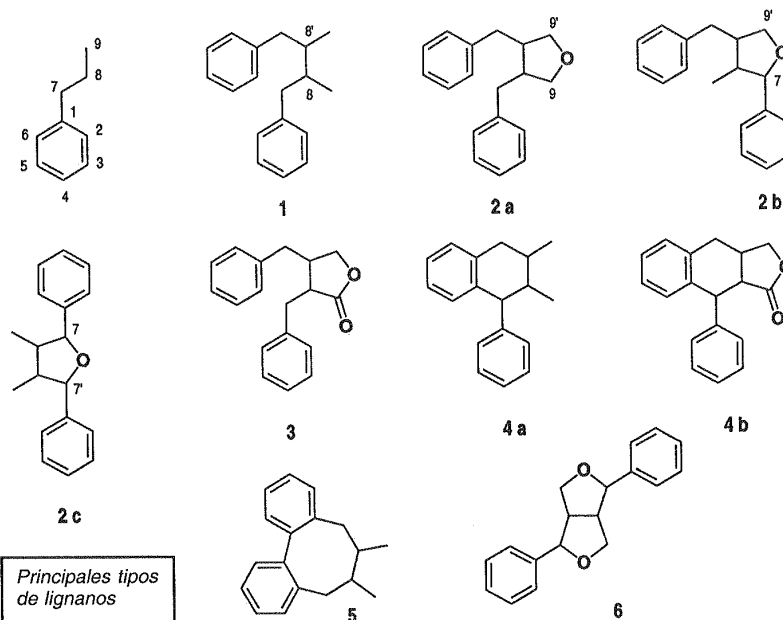
El término de lignano designa habitualmente compuestos cuyo esqueleto resulta del establecimiento de una unión entre los carbonos β de las cadenas laterales de dos unidades derivadas del 1-fenilpropano (unión 8-8').

Los neolignanos son asimismo productos de condensación de unidades fenilpropánicas pero la unión, variable, implica como máximo a un solo carbono β (unión 8 - 3', 8 - 1', 3 - 3', 8 - O - 4'...).

*Sylibum marianum* L.

Con el impropio término de oligómeros, se designa a los lignanos o neolignanos que resultan de la condensación de dos a cinco unidades fenilpropánicas (ej.: sesqui- y dilignanos de las semillas de bardana, ácido litospérmico).

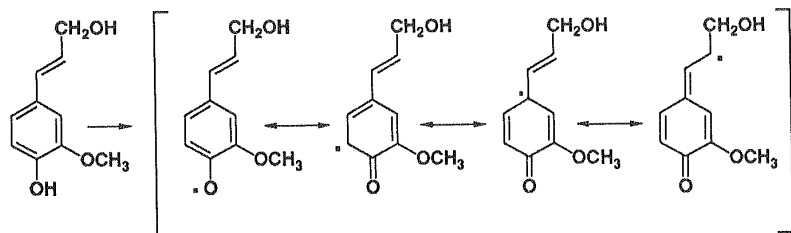
Los norlignanos, casi todos descritos en Gimnospermas, poseen un esqueleto en C₁₇. El último grupo se encuentra constituido por «lignoides» todavía llamados *lignanos híbridos*, denominación que resalta su origen biosintético mixto: flavanolignanos del cardo María o del *Hydnocarpus* sp., cumarinolignanos de diversas Simaroubaceae, xantolignanos como la kielcorina del hipérico.



En los lignanos propiamente dichos, se suelen distinguir seis grupos estructurales fundamentales. Los más simples son dibencilbutanos (enlace 8-8': **1**) que, por ciclación, pueden originar tres tipos de lignanos monofuránicos (ciclación 9-O-9', 7-O-9', o 7-O-7': **2 a - c**) y butirolactonas: **3**. La ciclación puede implicar un carbono aromático (arilnaftalenos: **4 a - b**) o dos (dibenzociclooctanos: **5**). La doble ciclación 7-O-7' y 9-O-9' conduce a los lignanos furanofuránicos: **6**.

En los neolignanos, las numerosas posibilidades de acoplamiento se traducen por una mayor diversidad estructural (ver tabla pág. 279).

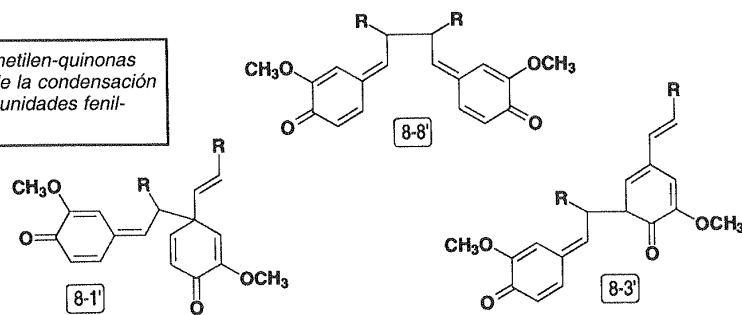
La distribución botánica de los lignanos es amplia: se han aislado varias centenas de compuestos a partir de unas setenta familias. En Gimnospermas, se encuentran localizados sobre todo en los leños, mientras que en Angiospermas se identifican en todos los tejidos. Los neolignanos parecen tener una distribución más restringida; son frecuentes especialmente en Magnoliales y Piperales, órdenes que se caracterizan por la presencia frecuente de propenil y alil fenoles.



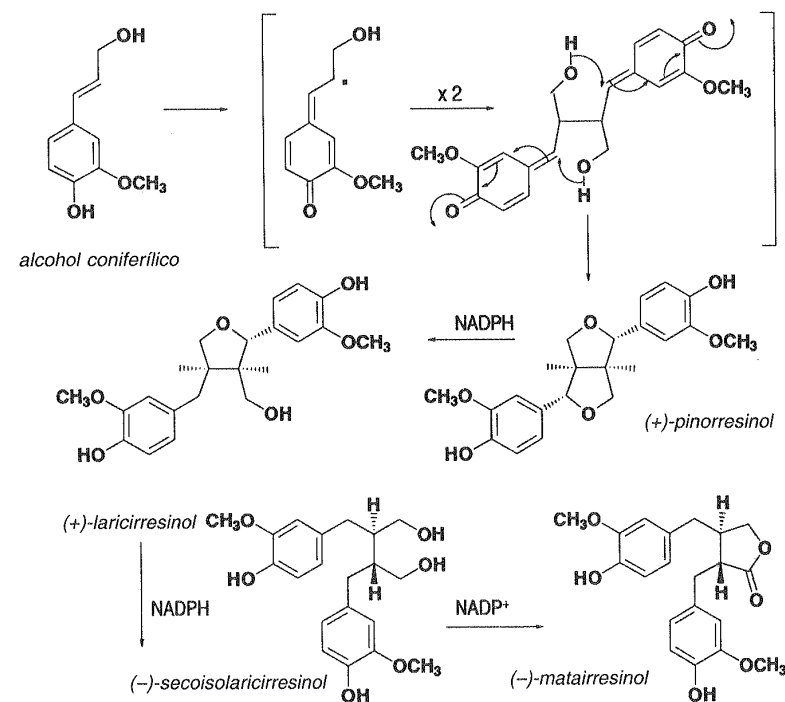
2. ORIGEN BIOSINTÉTICO

En la mayoría de los casos solo pueden presentarse hipótesis parcialmente verificadas ya que los datos experimentales son escasos. Como los lignanos son ópticamente activos, deben provenir de un acoplamiento estereoespecífico catalizado enzimáticamente (esto se ha demostrado en las *Forsythia* spp.). En teoría, se puede pensar que la

Ejemplos de metilen-quinonas procedentes de la condensación radicalaria de unidades fenil-propánicas



oxidación de un precursor (por ejemplo el alcohol coniferílico, *cf.* esquema) conduce a la formación de un radical que puede encontrarse bajo cuatro formas mesoméricas lo que, en teoría, implica gran número de posibles acoplamientos entre los cuales hay cinco que se presentan con mayor frecuencia (8-8', 8-1', 8-3', 8-O-4', 3-3'). En el caso de los neolignanos es posible, aunque no esté probado, que los radicales implicados en los acoplamientos deriven de alil- y propenilfenoles. Lógicamente, la condensación de dos radicales debe conducir a la formación de una metilenquinona que puede volverse a aromatizar induciendo, normalmente, una ciclación (ej.: furanofuranos, dihidrobenzofuranos). En numerosísimos casos, el intermediario se puede también hidroxilar.



Biogénesis de lignanos: ejemplo del matairesinol

3. INTERÉS BIOLÓGICO DE LOS LIGNANOS

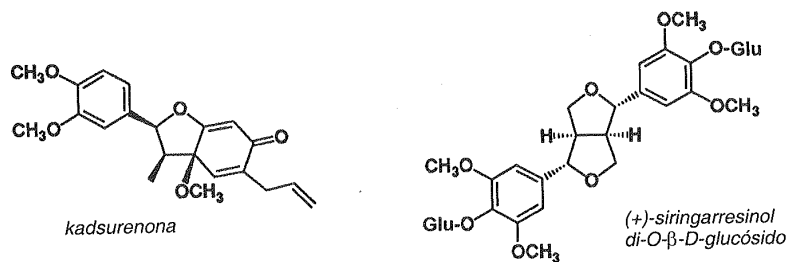
En las plantas, lignanos y neolignanos juegan sin duda un importante papel en su defensa: se han descrito propiedades antibacterianas, antifúngicas y antinutritivas para numerosas moléculas de este grupo.

Aunque numerosos lignanos –ariltetrahidronaftalénicos y dibenzociclooctánicos sobre todo– poseen propiedades antimitóticas, únicamente los derivados hemisintéticos de la podofilotoxina se utilizan bajo el punto de vista terapéutico. Entre los compuestos relacionados con los lignanos, los flavanolignanos de los aquenios del cardo María le confieren propiedades hepatoprotectoras demostradas *in vitro* y en animal; por ello, entran a formar parte de la formulación de especialidades disponibles en Europa. Por otra parte, la medicina china utiliza diversas drogas con lignanos, especialmente los frutos de una Schizandraceae que contiene moléculas consideradas como hepatoprotectoras.

Otras moléculas, lignanos y neolignanos, poseen potencial interés en diversos terrenos: inhibición enzimática, sobre todo de la fosfodiesterasa del AMPc por el (+)-matairesinol o de la 5-lipoxigenasa y de la biosíntesis de leucotrienos por la justicidina E y sus análogos; actividad antiagregante plaquetaria del siringarresinol; actividad antagonista del calcio de la traquelogenina; actividad antihipertensiva del bis β -D-glucósido del (+)-pinorresinol; actividad antiviral de derivados del ácido nordihidroguaiarético (NDGA) y de diversos ciclolignanos naftalénicos o tetrahidronaftalénicos; potencialización de la actividad insecticida de las piretrinas por las furanofuranas del insaponificable del aceite de sésamo, etc.

En el grupo de los neolignanos, la kadsurenona aislada de los tallos de una planta china reputada como antialérgica y antirreumática y utilizada como tal en el sudoeste de China (*Haifengteng*, *Piper futokadsura* Sieb. & Zucc., Piperaceae) es un inhibidor específico del PAF (*Platelet Activating Factor*), mediador implicado sin duda en el choque anafiláctico, la inflamación o incluso en la respuesta alérgica. Inhibe la fijación del PAF a sus receptores situados a nivel de la membrana plaquetaria; inhibe igualmente la degranulación de los neutrófilos. Una actividad de este tipo también la inducen otros neolignanos y lignanos furanofuránicos (magnolina, aschantina).

Dentro de estas diversas actividades también se puede señalar que los nutriólogos atribuyen una creciente importancia a los lignanos y a sus metabolitos en el hombre (enterodiol, enterolactona). Disminuyen el riesgo cancerígeno sobre todo para la próstata, colon y mama. Su acción podría deberse a una interacción a nivel de receptores estrogénicos, a su actividad antioxidante y/o a una actividad inhibidora de la aromatasa.



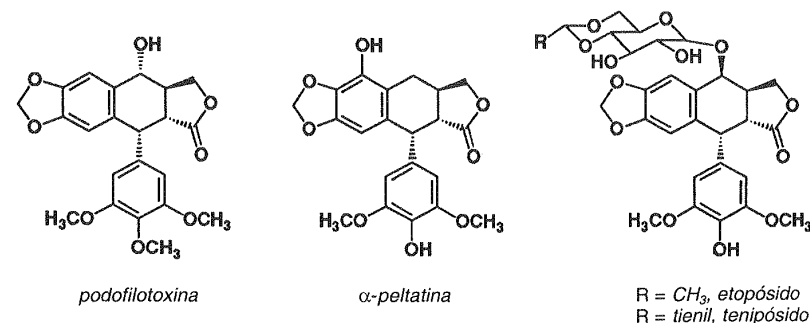
4. DROGAS CON LIGNANOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

● PODOFILO, *Podophyllum peltatum* L., Berberidaceae

La resina del rizoma de podofilo, utilizada tradicionalmente como laxante estimulante, constituye una fuente de podofilotoxina. Este lignano antimitótico se extrae a partir de diversas fuentes para ser transformado en derivados semi-sintéticos antineoplásicos, el tenipósido (DCI) y el etopósido (DCI). Las especialidades a base de podofilotoxina y de sus derivados se encuentran inscritas en la lista I. La podofilina, que ya no se incluye en la última edición de la Farmacopea, sigue estándolo en otras farmacopeas (ej.: Helvética VII).

La planta, la droga. Esta planta de pequeño tamaño, vivaz por su rizoma, posee un tallo aéreo de unos 30 cm, terminado en dos hojas opuestas palmatilobadas en cuya axila se encuentra insertada una flor, solitaria, trómera, blanca. Esta especie es espontánea en bosques húmedos y sombríos del este de los Estados Unidos y del Canadá. El rizoma, cortado en fragmentos marrón-rojizo (5-20 \times 0,5 cm), presenta nudos sobre los cuales aparecen las cicatrices de inserción de los tallos aéreos y las de las raíces que son más pequeñas y numerosas. El examen microscópico pone en evidencia la presencia de células con resina, prismas de oxalato cálcico y granos de almidón. La morfología y, sobre todo, el tamaño de estos diferentes elementos permite diferenciar el *P. peltatum* del *P. hexandrum* (*vide infra*).

Composición química. La droga contiene entre un 3 y un 6% de resina. Conocida antiguamente con el nombre de *podofilina*, esta resina se puede obtener por disolución en agua, eventualmente acidificada, de un extracto alcohólico: la resina precipita, se recoge y se deseca. Los constituyentes principales de la resina son 1-ariltetrahidronaftalenos: podofilotoxina (20%), α - y β -peltatinas (5 y 10% respectivamente), desoxipodofilotoxina y derivados relacionados; algunos de estos compuestos se encuentran en forma de heterósidos. Todos los compuestos de la serie poseen un ciclo lactónico unido en *trans* en relación al ciclo adyacente. La estructura, muy rígida, es



*Podophyllum peltatum* L.

inestable: la epimerización a nivel del carbono C-2 (vía enolato) es inmediata en medio ligeramente alcalino. Los productos formados, con ciclos fusionados en *cis*, son estables pero prácticamente inactivos: así ocurre por ejemplo con la picropodofilotoxina. Se conocen también los *epi*-derivados, en los cuales la configuración del carbono C-4 se encuentra invertida (4-*S*).

Acción farmacológica. La podofilotoxina y las peltatinas inhiben el crecimiento de tumores experimentales inducidos en ratón. Su actividad se sitúa a nivel de los microtúbulos. La inhibición competitiva de la fijación de la colchicina sobre la tubulina indica que el mecanismo de acción es de la misma naturaleza: la podofilotoxina, veneno del huso, inhibe la polimerización de la tubulina y frena la división celular al principio de la metafase. La picropodofilotoxina es prácticamente inactiva; los glucósidos son menos activos que las geninas, pero sus efectos secundarios son menos marcados.

Los trabajos de síntesis y el estudio de las relaciones estructura actividad han permitido disponer de derivados semisintéticos que poseen notable actividad y efectos secundarios relativamente limitados. Se trata de productos demetilados en 4', que pertenecen a la serie *epi* y cuyo hidroxilo en C-4 forma parte de una unión heterosídica con una glucosa cuyos dos grupos hidroxilos (en C-4'' y en C-6'') se encuentran bloqueados por acetilación: tienilideno (tenipósido) o etilideno (etopósido). Estos derivados, al contrario que la podofilotoxina, son inactivos a nivel del acoplamiento de los microtúbulos pero detienen el ciclo celular al final de la fase S o al principio de la fase G₂ debido a su enlace con la topoisomerasa II, enzima necesario en el proceso de replicación del DNA.

La podofilotoxina es muy tóxica. Por ingestión (o por contacto cutáneo), provoca trastornos digestivos y, posteriormente, una encefalopatía y una neuropatía periférica sensitivo-motora acompañada de una gran toxicidad hematológica. A veces mortal, la intoxicación ocasiona normalmente trastornos en la marcha y otras secuelas neurológicas que pueden persistir varios meses.

Empleos. La resina se ha utilizado durante mucho tiempo como laxante y colagoga: formaba parte de la composición de las «pildoritas Carter para el hígado». Prácticamente ya no se utiliza más que para la extracción de la podofilotoxina, que se extrae normalmente de otra especie del género *Podophyllum*, *P. hexandrum* Royle (= *P. emodi* Wall.). Esta última especie, originaria del Himalaya, contiene entre 6 y 12% de resina en la cual la concentración de podofilotoxina se aproxima al 40%.

Empleos de la podofilotoxina:

- **en el tratamiento de condilomas externos.** Las preparaciones magistrales de podofilina, muy concentradas, han sido durante mucho tiempo las únicas utilizadas para este fin. Especialmente tóxicas y origen de intoxicaciones muy graves, han sido reemplazadas por una disolución alcohólica al 0,5% de podofilotoxina acondicionada en frascos de pequeño volumen (3,5 ml) y con tapón de seguridad. La eficacia de este producto (lista I), confirmada por ensayos clínicos, justifica la siguiente indicación: condilomas acuminados externos de superficie inferior a 4 cm², como alternativa a

otras terapéuticas (crioterapia, métodos quirúrgicos). Las propiedades antimitóticas de este lignano están absolutamente contraindicadas en el embarazo y lactancia; incluso en niños. En la mujer en edad de procrear, se debe prescribir un método eficaz de contracepción antes del inicio del tratamiento y durante toda su duración.

- **para la obtención de derivados semisintéticos** que se prescriben en el sector hospitalario y bajo estricta vigilancia médica.

- El etopósido, activo en monoquimioterapia, se prescribe normalmente en asociación en diversos protocolos de poliquimioterapia con las siguientes indicaciones: carcinomas embrionarios de testículo, cánceres bronquiales de pequeñas células –en cuyo caso aumenta el número de remisiones y la duración de la supervivencia– y de no pequeñas células, coriocarcinomas placentarios, cánceres de mama anteriormente tratados, linfomas malignos hodgkinianos y no hodgkinianos, leucemias agudas. El producto se encuentra disponible en disolución inyectable, así como en cápsulas destinadas a la vía oral. Dosis habituales: i.v., 50-150 mg/m²/día × 1-3 días, en perfusión lenta después de dilución; *per os*: dosis dobles con la misma duración o dosis pequeñas diarias en algunos casos especiales (ej.: situaciones paliativas). Los principales efectos indeseables, proporcionales a la dosis, son de carácter hematológico: granulopenia, trombopenia. Los controles sanguíneos deben ser regulares y comenzar antes del principio del tratamiento. El producto se encuentra contraindicado en casos de embarazo y lactancia.

- Las indicaciones habituales del tenipósido son* la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos, los tumores cerebrales y de vejiga, las expansiones graves neoplásicas de ciertos tumores (mamas, ovarios). Puede utilizarse –en el sector hospitalario– en monoterapia de inducción de remisiones (30 mg/m²/día en ciclos de 5 días; 4-5 ciclos espaciados entre 10 y 21 días) o de entretenimiento (60 mg/m²/día una vez por semana, durante varios meses) así como en poliquimioterapias. La forma de utilización es una disolución en aceite de ricino polioxietilenado, que se diluye y administra, exclusivamente en perfusión. Como en el caso anterior, la toxicidad es hematológica; además, el excipiente puede inducir el riesgo de una reacción de tipo anafiláctico inmediata marcada por una deficiencia respiratoria aguda. En casos de extravasación, el tenipósido y el etopósido provocan necrosis tisular.

- Más recientemente, la industria farmacéutica ha puesto a disposición de la medicina una prodroga, el fosfato de etopósido. Contrariamente al etopósido, este derivado es hidrosoluble (lío-filizado inyectable), lo que permite la utilización de disoluciones concentradas y de cortos tiempos de perfusión. Por acción de fosfatasa séricas, el producto se transforma rápidamente en etopósido.

El interés que se achaca a las posibilidades terapéuticas de los lignanos de tipo podofilotoxina se traduce –y continúa traduciéndose– por la síntesis y valoración de

* eran: la prohibición de comercialización de este producto se ha producido –en Francia– en junio de 1998.

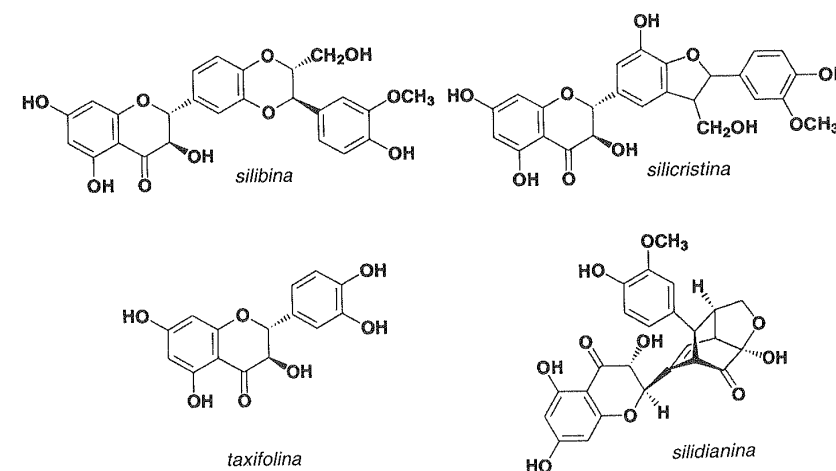
análogos estructurales, especialmente de derivados sustituidos en C-4 (ésteres, derivados aminados y arilaminados, azidas, etc.) y de aminoglucósidos. Algunos son en la actualidad objeto de ensayos clínicos (ej.: GL331, un derivado arilaminado en C-4 de la epipodofilotoxina).

● **CARDO MARÍA, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae**

El fruto del cardo María, no oficial en Francia, se conoce por sus propiedades hepatoprotectoras debidas a los flavanolignanos. Está inscrito en la Farmacopea alemana (DAB 10).

La planta, la droga. El limbo de las hojas de esta especie bianual, marmolado de blanco a lo largo de las nerviaciones, se encuentra bordeado por dientes espinosos. Las flores, todas tubulosas, púrpuras, se encuentran reunidas en un capítulo terminal inserto en un involucre con brácteas externas espinosas. Esta planta es común en lugares incultos de Europa meridional, África septentrional y oeste de Asia. La droga se encuentra constituida por los achenios, negros, rugosos, rematados por un resto de corona floral con forma de escama cilíndrica amarillo claro.

Composición química. La droga contiene entre un 20-30% de lípidos, proteínas, azúcares, flavonoides: quercetol, taxifolina, eriodictiol, crisoeriol, etc. Los constituyentes responsables de la actividad son flavanolignanos que se aislaron inicialmente bajo la forma de una mezcla de productos de adición de un alcohol fenilpropánico, el alcohol coniferílico, y un 2,3-dihidroflavonol, la taxifolina. Esta mezcla, normalmente llamada *silimarina*, representa de un 1,5 a un 3% de la droga. La silibina, constituyente mayoritario de la mezcla, es un benzodioxano, mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros (7''*R*, 8''*R* y



7''S, 8''S). Los demás constituyentes de la *silimarina* son la silidianina, un oxatriciclo-deceno que resulta de la cicloadición del alcohol coniferílico y la *o*-quinona derivada de la taxifolina, y la silicristina, de estructura dihidrobenzofuránica. En otras variedades (por ej.: en una variedad de flores blancas) estos productos pueden ir acompañados de derivados 3-desoxi de los regio-isómeros de la silibina (silandrina) y de la silidianina (silimonina).

Ensayos. La droga se puede identificar por sus caracteres microscópicos y por CCF (revelador, difenilborato de aminoetanol) y se puede determinar el contenido en flavanolignanos por espectrofotometría de los derivados obtenidos por reacción con la 2, 4-dinitrofenilhidrazina; también se puede recurrir a la CLAR.

Acción farmacológica. Numerosos trabajos experimentales intentan poner de manifiesto la actividad anti-hepatotóxica de la silimarina y de sus constituyentes: prevención de la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono, galactosamina y otros tóxicos que actúan a nivel del parénquima hepático; efecto protector (ratón, vía i.v.) frente a los efectos nocivos de la faloidina administrada por vía parenteral (pero este efecto es únicamente parcial cuando los flavanolignanos se administran después de la faloidina). La silimarina, inhibidora de la peroxidación de los lípidos de membrana y antirradicalaria, inhibe a dosis bajas la formación de leucotrieno B₄ (células aisladas de Kupffer). Posee un efecto estabilizante de membrana y, en el caso de la toxina de las amanitas, interacciona por mecanismo competitivo con los receptores implicados en la captación de esta toxina. Por otra parte, estimula la RNA-polimerasa: el estímulo en la síntesis proteica aumenta la capacidad de regeneración del tejido hepático.

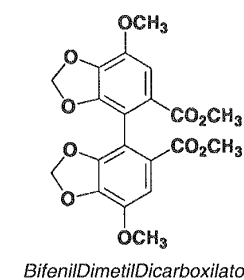
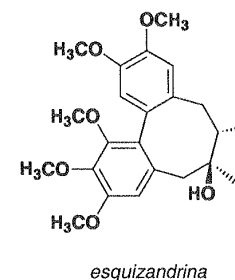
La eficacia clínica de la silimarina, difícil de establecer, varía según la naturaleza de la lesión hepática (crónica, viral, etc.). Se evalúa por test exploratorios de la función hepática (entre otros por transaminasas), esta actividad no es muy marcada y para manifestarse necesita duración prolongada del tratamiento. La silimarina parece que mejora la supervivencia en pacientes de cirrosis etílica. Desprovista de toxicidad aguda o crónica, la silimarina no induce prácticamente ningún efecto secundario (raramente, ligeros trastornos gastrointestinales). Se absorbe poco a nivel intestinal y su biodisponibilidad puede aumentar por la formación de complejos con la fosfatidilcolina (silípido).

Empleos. En Alemania y en otros países europeos, la silimarina o sus extractos valorados se proponen, *per os*, en casos de alteraciones tóxicas hepáticas y como coadyuvante en hepatopatías crónicas y cirrosis; una forma inyectable se emplea en casos de intoxicación por faloidina. En Francia, los fitomedicamentos a base de aquenios de cardo María se utilizan tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales digestivos atribuidos a un origen hepático [Note Expl., 1998]. La bajísima hidrosolubilidad de los flavanolignanos hace poco probable una actividad antihepatotóxica de las formas de tipo infusión (que se utilizan muy raramente).

● **SEMILLA DE LOS CINCO SABORES**, Wuweizi, *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baillon, Schizandraceae

La medicina tradicional china atribuye a los frutos de esta planta trepadora del Norte de China propiedades tónicas, antitusivas, estimulantes del SNC. Las semillas

contienen unos treinta compuestos lignoídicos con esqueleto dibenzociclooctánico: esquizandrina, gomisinas A, B, C..., S, T, desoxiesquizandrina, etc. La experimentación animal demuestra que el extracto alcohólico obtenido a partir de la almendra de la semilla es anti-hepatotóxico: prevención de los cambios histopatológicos y del aumento de la alanina amino-transferasa (ALAT) inducido por intoxicación con tetracloruro de carbono o galactosamina. Los principales lignanos investigados actúan inhibiendo la peroxidación lipídica (muchos de ellos son antioxidantes efectivos *in vitro* y estimulantes de la actividad de la superóxido dismutasa y de la catalasa). El extracto etanólico de las semillas, así como un compuesto sintético, el DDB (o BDD = bifenildimetildicarboxilato), han sido evaluados en clínica y se utilizan (en China) en el tratamiento de hepatitis de etiología diversa. Según Tyler, la eficacia de la droga no se ha demostrado por lo que no debe recomendarse su empleo.



● **CHAPARRAL**, *Larrea divaricata* Cav. subsp. *tridentata* (DC.) Felger & Lowe, Zygophyllaceae

El chaparral o *creosote bush* es un arbusto de las regiones áridas del sudoeste de Estados Unidos y México, cuyos tallos y hojas se encuentran recubiertos por una espesa capa de resina. Químicamente, las hojas se caracterizan por la presencia de flavonoides, triterpenos y lignanos, especialmente el ácido nordihidroguayarático (= NDGA*). Este diarilbutano tetrafenólico puede representar del 40 al 50% de la resina que recubre la hoja. El NDGA es un buen antioxidante. Por este motivo se ha utilizado hasta que estudios de toxicidad a largo y medio plazo realizados en roedores han demostrado una elevada frecuencia en la aparición de alteraciones renales. La reputación anticancerosa de este lignano —demostrada *in vitro*— no ha sido confirmada clínicamente.

Muy de moda en los Estados Unidos, la infusión de hojas parece que es beneficiosa en casos de catarro, gripe, diarrea y de infecciones urinarias; antioxidante, la droga

* Este lignano es uno de los constituyentes de la resina de guayaco (*Guaiacum officinale* L.), un árbol de pequeño tamaño de América central. La tintura de guayaco es un reactivo tradicional empleado para la detección de oxidasas y peroxidasas. El NDGA puede, en farmacología experimental, ser utilizado como inhibidor de la lipoxigenasa.

retrasa el envejecimiento. A falta de bases farmacológicas que confirmen estas actividades, el análisis bibliográfico demuestra que el chaparral –infusiones, cápsulas o comprimidos consumidos a dosis elevadas y durante varias semanas– han producido hepatopatías severas caracterizadas por ictericia, que a veces ha evolucionado a cirrosis y que en dos casos ha necesitado el tener que recurrir a trasplante. Esta droga ha sido también responsable de un caso de adenocarcinoma renal. Aunque estos casos son estadísticamente excepcionales la ausencia de pruebas que confirmen los efectos benéficos debe incitar a que no se utilice el chaparral. Por vía tópica, el contacto con esta planta (o con el NDGA) puede provocar dermatitis alérgicas.

● *Hypoxis rooperi* T. Moore, Hypoxidaceae

Las *hypoxis* son plantas herbáceas perennes con bulbo o rizoma tuberizado (la familia se encuentra cercana a las Amaryllidaceae) que se localizan sobre todo en el sur del continente africano. Algunas especies del género se utilizan en medicina popular, especialmente en casos de afecciones urinarias (África del Sur), de hipertrofia prostática (Malawi) cánceres (Caribe).

El bulbo de *H. rooperi* contiene un heterósido que la mayoría de los autores clasifican en el grupo de los norlignanos, el hipoxósido [= (1E)-1,5-bis(3'-hidroxi-4'-O-β-D-glucopiranosilfenil)pent-1-en-4-ino]. En presencia de β-glucosidasa, el hipoxósido se convierte en rooperol que, *in vitro*, es citotóxico. Un ensayo preliminar de este heterósido en el hombre ha mostrado que aparentemente carece de toxicidad.

En la actualidad el *H. rooperi* se utiliza en Alemania en forma de extracto que se propone para casos de hipertrofia benigna de próstata. La actividad atribuida a este extracto puede deberse a heterósidos de esteroides. La infusión del bulbo desecado se utiliza para esta misma indicación en África del Sur.

Caso particular: derivados del ácido litospérmico

Estructuralmente, el ácido litospérmico es un dihidrobenzofurano formado claramente por tres moléculas de ácido cafeico. Su estructura (y la de los «tetrámeros» como la rabdosina) se relaciona con la de otro derivado cafeico, el ácido rosmarínico: nos ha parecido mucho más juicioso contemplar conjuntamente estos compuestos, que además se presentan en las mismas familias (Boraginaceae, Lamiaceae); [cf. ácidos fenoles, ortosifón, pág. 250].

5. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Ayres, D.C. et Loike, J.D. (1990). Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties, University Press, Cambridge.
- Davin, L.B. et Lewis, N.G. (1992). Phenylpropanoid Metabolism : Biosynthesis of Monolignols, Lignans and Neolignans, Lignins and Suberins, in «Phenolic Metabolism in Plants», (Stafford, H.A. et Ibrahim, R.K., eds.), p. 325-375, Plenum Press, New York.

Ghisalberti, E.L. (1997). Cardiovascular Activity of Naturally Occurring Lignans, *Phytomedicine*, **4**, 151-166.

Thompson, L.U., Seidl, M.M., Rickard, S.E., Orcheson, L.J. et Fong, H.H.S. (1996). Antitumorigenic Effect of a Mammalian Lignan from Flaxseed, *Nutr. Cancer*, **26**, 159-165.

Ward, R. S. (1997). Lignans, Neolignans, and Related Compounds, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 43-74.

Podofilo

Beutner, K.R. (1996). Podophyllotoxin in the Treatment of Genital Warts, *Curr. Probl. Dermatol.*, **24**, 227-232.

Bonnez, W., Elswick, R.K., Bailey-Farchione, A., Hallahan, D., Bell, R., Isenberg, R., Stoler, M.H. et Reichman, R.C. (1994). Efficacy and Safety of 0,5 % Podofilox Solution in the Treatment and Suppression of Anogenital Warts, *Am. J. Med.*, **96**, 420-425.

Imbert, T.F. (1998). Discovery of Podophyllotoxins, *Biochimie*, **80**, 207-222.

Damayanthi, Y. et Lown, J.W. (1998). Podophyllotoxins : Current Status and Recent Developments, *Curr. Med. Chem.*, **5**, 205-252.

Schacter, L. (1996). Etoposide Phosphate : What, Why, Where, and How ? Seminars in Oncology, **23**, suppl. 13, 1-7.

Sackett, D.L. (1993). Podophyllotoxin, Steganacin and Combretastatin: Natural Products that Bind at the Colchicine Site of Tubulin, *Pharmac. Ther.*, **59**, 163-228.

Wang, H.K., Morris-Natschke, S.L. et Lee, K.H. (1997). Recent Advances in the Discovery and Development of Topoisomerase Inhibitors as Antitumor Agents, *Med. Res. Rev.*, **17**, 367-725.

Cardo María

Albrecht, M., Frerick, H., Kuhn, U. et Streng-Hesse, A. (1992). Die Therapie toxischer Leberschäden mit Legalon®, *Z. Klin. Med.*, **47**, 87-92.

Dehmlow, C., Erhard, J. et de Groot, H. (1996). Inhibition of Kupffer Cell Functions as an Explanation for the Hepatoprotective Properties of Silibinin, *Hepatology*, **23**, 749-754.

Morazzoni, P. et Bombardelli, E. (1995). *Silybum marianum* (*Carduus marianus*), *Fitoterapia*, **66**, 3-42.

Chaparral

Batchelor, W.B., Heathcote, J. et Wanless, I.R. (1995). Chaparral-induced Hepatic Injury, *Am. J. Gastroenterol.*, **90**, 831-833.

Smith, A.Y., Feddersen, R.M., Gardner, Jr., K.D. et Davis, Jr., C.J. (1994). Cystic Renal Cell Carcinoma and Acquired Renal Cystic Disease Associated with Consumption of Chaparral tea : a case report, *J. Urol.*, **152**, 2089-2091.

Sheikh, N.M., Philen, R.M. et Love, L.A. (1997). Chaparral-associated Hepatotoxicity, *Arch. Intern. Med.*, **157**, 913-919.

Hypoxis

Albrecht, C.F., Theron, E.J. et Kruger, P.B. (1995). Morphological Characterisation of the Cell-growth Inhibitory Activity of Rooperol and Pharmacokinetic Aspects of Hypoxoside as an Oral Prodrug for Cancer Therapy, *S. Afr. Med. J.*, **85**, 853-860.

Nicoletti, M., Galeffi, C., Messana, I. et Marini-Bettolo, G.B. (1992). Hypoxidaceae. Medicinal Uses and the Norlignan Constituents, *J. Ethnopharmacol.*, **36**, 95-101.