

ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DEL EXTRACTO DE HIEDRA DESCIFRADO

Un efecto β_2 -simpaticomimético indirecto en las células pulmonares y bronquiales explica el efecto de la hiedra conocido a partir de los estudios clínicos en casos de catarro respiratorio y enfermedad inflamatoria y obstructiva de las vías respiratorias. Los estudios recientes muestran que las saponinas de la hiedra tales como la α -hederina inhiben la inactivación de los receptores β_2 en los pulmones y bronquios. Como resultado, el tejido permanece con capacidad de respuesta por cualquier adrenalina que esté presente. Las células epiteliales de los pulmones forman más tensoactivo, que reduce la viscosidad del moco facilitando la acción de toser; los músculos bronquiales se relajan.

Se pueden encontrar diversas teorías en la literatura del efecto secretolítico de los fármacos saponáceos tales como las hojas de hiedra o la raíz de primula: se cree que las saponinas irritan la membrana mucosa del estómago y, a través de una estimulación refleja de las fibras parasimpáticas aferentes, estimulan a las células calciformes (goblet cells) en la mucosa bronquial para producir más secreción. Las propiedades espasmolíticas del extracto de hiedra se supone que entran en contacto con los efectos parasimpaticolíticos de ciertos glucósidos. De acuerdo con el Prof. Hanns Häberlein de la Universidad de Bonn, estas dos suposiciones, que nunca se han demostrado experimentalmente, han comprobado ser falsas.



La eficacia conocida de los extractos de hiedra en caso de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías aéreas se debe a un efecto β_2 -simpaticomimético indirecto en las células del epitelio de pulmones y de los bronquios, resultando en un aumento de secretolisis y bronquiólisis.

Foto: Prospan (Panoto-s – México)

EFFECTOS β_2 -ADRENÉRGICOS HACEN EFECTIVA A LA HIEDRA

De acuerdo con Häberlein, las saponinas hederacósido C y la α -hederina encontradas en las hojas son responsables sobre todo del efecto del alivio de la tos de los extractos de hiedra. Además de la α -hederina, las hojas de hiedra contienen el precursor del mismo, es decir, hederacósido C (que se convierte a α -hederina mediante esterases) así como su aglicona hederagenina. Usando métodos espectroscópicos e inmunohistoquímicos, el grupo de trabajo investigó los efectos bioquímicos de estas saponinas, que de acuerdo con sus hallazgos, se desdoblan vía los receptores adrenérgicos β_2 ligados a la proteína G de las células del epitelio pulmonar.

¿CÓMO REGULAN LAS CÉLULAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS LA SEÑAL DE LA ADRENALINA?

La membrana de la célula alberga al receptor β_2 entre otras unidades funcionales altamente organizadas, que son capaces de moverse y que por lo tanto se llaman balsas transportadoras de lípidos. La intensidad del efecto de la adrenalina en la célula se regula en las balsas transportadoras de lípidos, en donde el receptor β_2 se activa y es relativamente móvil. En caso de sobreestimulación, el receptor β_2 adrenérgico activado se desactiva: los complejos ligando-receptor se redistribuyen desde las balsas transportadoras de lípidos hacia la célula. Estas invaginaciones (cavidades recubiertas) están unidas a la célula y finalmente se absorben en forma de contenedores pequeños (endosomas tempranos) en el interior de la célula. Este proceso se llama **internalización o endocitosis**; la célula

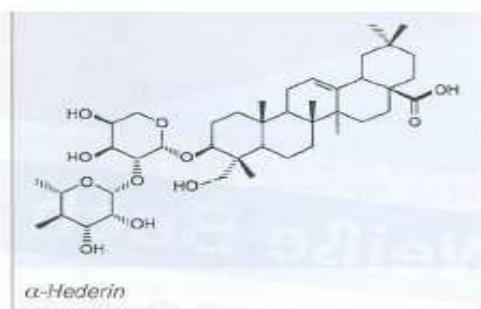
prácticamente “traga” una serie de sus receptores para evitar la super-excitación.

De acuerdo con las investigaciones de Häberlein, el efecto principal del extracto de hiedra consiste del hecho de que **la α -hederina inhibe la endocitosis de los receptores β_2** . La sustancia activa de la saponina retiene un gran número de los receptores β_2 activados en las balsas de lípidos y evita su endocitosis. Como resultado, **hay más receptores en funcionamiento presentes en la superficie de la célula**. La adrenalina presente puede tener más efecto.

LA HIEDRA INTENSIFICA LA SEÑAL DE LA ADRENALINA EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La respuesta β_2 -adrenérgica intensificada de las células del epitelio pulmonar y los músculos bronquiales después de la administración de la hiedra finalmente **aumenta la secretolisis y la broncoespasmolisis**.

Como la adrenalina activa a la adenilato ciclasa, se forma más cAMP (3',5'-adenosina monofosfato cíclico) se forma a partir de ATP (Trifosfato de adenosina). Además de otros diversos efectos en el metabolismo, el cAMP inicia la formación del surfactante en el epitelio pulmonar.



Como lo hacen las fosfatidilcolinas, la proteína B surfactante reduce sobre todo la tensión superficial, que, a su vez, reduce la viscosidad del moco viscoso, facilitando la acción de toser de acuerdo con Häberlein. **Esta actividad secretolítica puede entonces ejercer efectos calmantes y de alivio de la tos en los bronquios.**

Palabra clave: Surfactante

El surfactante es una mezcla de las sustancias que protegen a los alvéolos de colapsarse al final de la fase de exhalación reduciendo la tensión superficial de la película de líquido en los alvéolos. El surfactante optimiza la ventilación de los pulmones, facilita el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono y mejora el transporte del moco. Para este propósito, el surfactante se produce constantemente en las células alveolares epiteliales tipo II, empaçadas en contenedores pequeños (estructuras vesiculares, llamadas cuerpos lamelares) y se liberan a la superficie a través de la exocitosis.

LA HIEDRA REDUCE LA SECRECIÓN Y LA BRONCOCONSTRICCIÓN

En estudios clínicos, el extracto de hiedra también demuestra efectos broncoespasmolíticos además de la secretolisis.

De acuerdo con las investigaciones realizadas por el grupo de trabajo de Häberlein, este efecto también puede explicarse mediante una respuesta β_2 adrenérgica intensificada y una producción aumentada de cAMP: un efecto principal de la producción aumentada de cAMP es la **reducción de la concentración de Ca^{2+} intracelular, como resultado de esta, los músculos estriados, tales como los bronquios, se relajan.**

El grupo pudo demostrar, por medio de la espectroscopia de correlación de fluorescencia (FCS) y métodos inmunohistoquímicos, que la α -hederina inhibe, dependiendo de la concentración, la invaginación de los receptores β_2 adrenérgicos en las células del epitelio pulmonar. Se logró una caída significativa (50 a 80%) de la endocitosis de los receptores β_2 a través de la α -hederina ex vivo a concentraciones, que, in vivo, caen aproximadamente por debajo del límite de toxicidad.

Referencias:

Profesor Dr. Hanns Häberlein, Bonn; Profesor Dr. Frank Runkel, Niederdorfelden; Profesor Dr. Henning Blume, Oberursel: Conferencia de prensa „From the black box to the molecular

DAZ	Med	Deutsche Apotheker Zeitung 143.Jahrgang	04.12.2003	Nr. 49
-----	-----	---	------------	--------

principle of action," 27.11.2003, held by Engelhard Arzneimittel, Niederdorfelden.

Ralf Schlenger, Munich

Cita de referencia: Phytopharmaka. Wirkmechanismus von Efeuextrakt entschlüsselt.

...para el Profesor Dr. Hanns Haberlein, Instituto de Química Fisiológica, Universidad de Bonn

¿De acuerdo con sus investigaciones, el extracto de hiedra es también un remedio para el asma así como para la tos?

Haberlein: La α -hederina en el extracto de hiedra aumenta la respuesta β 2-adrenérgica de las células del epitelio pulmonar y de los músculos bronquiales.

Aquí no estamos tratando, sin embargo, con un agonista β 2. Por lo tanto, la hiedra, no es un anti-asmático en el verdadero sentido de la palabra. La estimulación de los receptores β 2 a través del extracto de hiedra es un efecto indirecto, que depende de la presencia de agonistas directos tales como la adrenalina o los miméticos β 2 sintéticos específicos tales como la terbutalina, salbutamol y fenoterol, que se usan como agentes para el alivio del asma.

¿Hay algunas consecuencias terapéuticas?

Haberlein: Como ya lo han demostrado los estudios clínicos, el efecto broncoespasmolítico del extracto de hiedra prácticamente corresponde con el del simpaticomimético β 2 inhalable. De acuerdo con nuestros estudios del mecanismo del efecto, **el extracto de hoja de hiedra seca estandarizado es el compañero obvio de estas sustancias.** Sin embargo, es necesario confirmarlo con estudios adicionales.