

Rizoma de Coptidis

María Emilia Carretero Accame¹, Teresa Ortega²

El rizoma de Coptidis corresponde al rizoma desecado de diversas especies del género Coptis (Ranunculaceae), originario de China, que se utiliza ampliamente en medicina tradicional China sobre todo en el tratamiento de diarreas de origen bacteriano. La droga contiene alcaloides bencilisoquinoleínicos, bases cuaternarias derivadas de protoberberina como berberina, palmatina, coptisina, epiberberina, berberastina, etc. Los estudios experimentales llevados a cabo con la droga atribuyen principalmente a los alcaloides diversas actividades como son: antibacteriana, antiinflamatoria, hipoglucemiante, hipolipemiante, neuroprotectora, antioxidante, cardioprotectora, inmunoestimulante y anticancerígena.

– Carretero ME, Ortega T. Rizoma de Coptidis. *Panorama Actual Med.* 2018; 42 (416): 880-882.

Conocido como rizoma de Coptidis, esta especie originaria de China, se utiliza ampliamente en medicina tradicional China sobre todo en el tratamiento de diarreas de origen bacteriano. Corresponde al rizoma desecado de diversas especies del género *Coptis* (Ranunculaceae). Se emplean principalmente *C. chinensis* Franch. (Huang Lian en chino), *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao o *C. teeta* Wall. En Japón también se utiliza *C. japonica* var. *dissecta*. En la monografía de la OMS se define el rizoma de Coptidis como “el rizoma desecado de *Coptis chinensis* Franch, *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao, *C. japonica* Makino (Ranunculaceae), u otras especies conteniendo berberina, pertenecientes al mismo género”.

En Medicina Tradicional China se aplica como detoxificante, “para reducir el calor y la humedad” y frecuentemente en el tratamiento de diferentes procesos infecciosos (disentería bacilar, tifus, tuberculosis, meningitis cerebroespinal, broncoencefalitis, tosferina). Desde hace más de mil años forma parte, junto a otras plantas medicinales, de la composición de diversas fórmulas para el tratamiento de muy diferentes afecciones, predominando las de tipo inflamatorio e infeccioso. Estudios farmacológicos han puesto de manifiesto sus propiedades antibacterianas, antiinflamatorias, hipolipemiantes y antidiabéticas, antioxidantes, neuroprotectoras y car-

dioprotectoras, y anticancerígenas. En los últimos años se están utilizando en China y Corea como aditivos alimentarios, formando parte de diferentes alimentos y bebidas por sus propiedades antibacterianas y antioxidantes.

Los *Coptis* son plantas perennes de poca altura (20-50 cm), con rizomas fibrosos de color amarillo anaranjado a parduzco por el exterior y una zona medular central de color más intenso. Presentan nudos y raicillas. Son ramificados en el caso de *C. chinensis* y no ramificados en otras especies (*C. deltoidea*). Sin tallo apreciable, poseen hojas basales ligeramente coriáceas, largamente pecioladas, ovaladas, muy segmentadas, con el lóbulo central ligeramente romboideo y borde aserrado. Las flores, de color verde blanquecino, se agrupan (de 3 a 8) en cimas terminales sobre tallos largos que sobresalen por encima de las hojas. Presentan numerosos estambres largos, con anteras elípticas amarillas o blancas según la especie.

Crecen espontáneamente en diversas regiones de China, preferentemente en zonas umbrías de alta montaña (1200 a 1800 m) con temperaturas bajas y elevada humedad atmosférica. En la actualidad se cultivan con fines medicinales y alimentarios.



La droga contiene como principios activos alcaloides bencilisoquinoleínicos, bases cuaternarias derivadas de protoberberina como berberina, palmatina, coptisina, epiberberina, berberastina, etc. la berberina se encuentra en *C. chinensis* en un porcentaje entre un 5% y un 7%. Contiene además flavonoides, ácidos fenólicos, esteroides, lignanos, polisacáridos y fenilpropanoides. Los estudios fitoquímicos realizados indican una gran similitud entre la composición química de los rizomas de las diferentes especies de *Coptis* en cuanto a sus componentes mayoritarios, apreciando diferencias solo en los minoritarios.

Los estudios experimentales llevados a cabo con la droga, atribuyen principalmente a los alcaloides diversas actividades como son: antibacteriana, antiinflamatoria, hipoglucemiante, hipolipemiante, neuroprotectora, antioxidante, cardioprotectora, inmunoestimulante y anticancerígena.

La utilización tradicional de estos rizomas sobre procesos infecciosos ha sido validada experimentalmente mediante la realización de numerosos ensayos *in vitro*. Así por ejemplo, se ha estudiado la actividad frente a *Helicobacter pylori* de un extracto hidroalcohólico del rizoma de coptidis, así como de su combinación con un extracto de *Psidium guajava*. El rizoma es activo debido a su contenido en berberina, dicho alcaloide se acumula en el interior de la bacteria dando lugar a 5'-metoxihidrocarpina, compuesto que inhibe las bombas de flujo a concentraciones bajas de berberina. La actividad frente a *Helicobacter* de la mezcla de ambas plantas es aún mayor, los extractos actúan de forma sinérgica a dosis muy pequeñas.

En estudios recientes se ha comprobado que el extracto acuoso obtenido a partir de los rizomas de *C. deltoidea* procedentes de la provincia de Sichuan es capaz de evitar la adhesión bacteriana y la formación del biofilm, mediante mecanismos que implican la disminución de la expresión de genes y proteínas.

Los extractos de estos rizomas han demostrado ser eficaces como antiinflamatorios e inmunoestimulantes. Por ejemplo, son capaces de reducir

¹ Profesora Emérita. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

² Profesora Titular. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

la secreción de IL-6 inducida por lipopolisacárido (LPS) así como la activación del factor NF-kappaB promovida por este agente. En ratones previene el daño hepático inducido también por LPS.

Su capacidad inmunoestimulante está relacionada con la activación de células MOLT-4 y células T tipo I helper, promoviendo la producción de citocinas IFN- γ , IL-1 β , IL-2 e IL-6, y mediante la activación de las vías de señalización de las MAPcinasas (MAPKs).

Las actividades antiinflamatoria y antibacteriana pueden explicar el empleo de *C. chinensis* como antipirético en la medicina tradicional china. Se evaluó el efecto antipirético de los extractos de *C. chinensis* y *Rheum palmatum* en un modelo animal de fiebre inducida en rata con levaduras. Parece ser que ambos extractos actúan regulando las expresiones del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) y del receptor de potencial transitorio M8 (TRPM8).

También los extractos de coptidis influyen en diferentes funciones del metabolismo lipídico. Diversos ensayos han demostrado que la berberina disminuye los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol, aumentando notablemente el HDL-colesterol.

En ratas hiperlipidémicas tratadas con una dieta de alto contenido de grasa, se ha comprobado que estos extractos promueven la conversión del colesterol en ácidos biliares, a través de la activación del enzima CYP7A1 en el hígado. En cultivos celulares de células 3T3-L1, los alcaloides aislados inhiben la acumulación lipídica mediante la disminución de proteínas (PPAR- γ y C/EBP- α). Por otra parte, algunos trabajos relacionan esta actividad hipolipemiente con una acción directa sobre la microbiota.

La actividad hipolipemiente se ha estudiado también *in vivo* en hámsteres con hiperlipidemia inducida con una dieta rica en grasa y colesterol. En este estudio se investigó el efecto de los cinco alcaloides mayoritarios aislados (berberina, coptisina, palmatina, jatrorricina y epiberberina) y del conjunto de alcaloides de *C. chinensis*. En todos los casos la actividad hipolipemiente fue importante, además, se consiguió revertir la ganancia de peso conseguida con la dieta, de los animales. Este efecto reductor del peso fue más marcado para los alcaloides totales que para los alcaloides aislados.

En cuanto a sus actividades hipoglucemiantes, los extractos han demostrado ejercer una actividad inhibitoria de diferentes enzimas que controlan la glucemia como la α -glucosidasa, y una potenciación de la captación de glucosa en células C2C12. También los alcaloides coptisina, epiberberina, jatrorricina y berberina se han comportado como inhibidores de α -glucosidasa *in vitro*. Igualmente, algunos de estos alcaloides son inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B.

Las propiedades antioxidantes han sido claramente demostradas en ensayos experimentales tanto *in vitro* como en modelos animales *in vivo*. Los extractos ejercen actividad neuroprotectora frente al estrés oxidativo en células de neuroblastoma humano y han demostrado eficacia en animales con enfermedad de Parkinson inducida por MPP⁺ y MPTP. En uno de estos ensayos se utilizó un extracto acuoso seco correspondiente al 21,5% en peso de la droga y su valoración por HPLC mostró un contenido aproximado en alcaloides de: 555,9 mg/g de berberina; 60,7 mg/g de coptisina y 52 mg/g de palmatina.

Por otra parte, los extractos metanólico y acuoso podrían ejercer una actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa por lo que se ha propuesto como posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En un trabajo publicado recientemente (2018) se ha comprobado que algunos de los alcaloides actúan como inhibidores no competitivos de acetilcolinesterasa. Berberina, 13-alkuilberberina y dehidroevodia-mina presentan valores de IC₅₀ de 1,1; 5,6 y 12,9 μ M, respectivamente.

También podrían ser eficaces en la prevención del daño oxidativo inducido por radiación sobre la piel. En ratas, la administración de un extracto acuoso de este rizoma disminuyó los niveles de MDA en plasma y piel de los animales tratados.

Igualmente se ha evaluado la eficacia de diferentes fracciones obtenidas a partir del extracto etanólico de los rizomas sobre el proceso inflamatorio asociado al acné. Tanto la fracción acuosa como berberina aislada redujeron la liberación de mediadores proinflamatorios (NO, iNOS y citocinas mediadas por el factor NF κ B y la vía de las MAPK) inducida por *Propionibacterium acnes*, sin causar citotoxicidad sobre cultivos celulares de queratinocitos (CRL-2309).

Como ya se ha comentado, algunas de las actividades asociadas a los tra-

tamientos con estos rizomas pueden justificarse por la presencia de los alcaloides. Se encuentra publicada abundante documentación científica sobre berberina y algunos de los alcaloides identificados en coptidis. Berberina ha demostrado poseer actividades antiinflamatoria y antioxidante que podrían estar relacionadas con su posible eficacia frente a diferentes procesos como diabetes, hiperlipidemias, hepatoprotección, neurodegeneración, procesos infecciosos y cáncer, al actuar regulando diferentes vías de señalización.

En un estudio publicado recientemente se ha demostrado que berberina evita la fibrosis hepática inducida por tioacetamida (TAA) en ratas. Su administración previene la disminución de enzimas antioxidantes, y la liberación de mediadores de la inflamación y marcadores de la fibrosis hepática, restaurando la arquitectura lobular hepática anormalmente alterada por TAA. En otro estudio *in vitro* con células de cáncer de pulmón no microcíticas, se ha confirmado la eficacia de este alcaloide para inhibir la proliferación celular y promover la apoptosis a través de diferentes vías de señalización (MMP-2, Bcl-2/Bax y Jak2/VEGF/NF- κ B/AP-1).

Respecto a las formulaciones utilizadas en la medicina tradicional China, una de las que se emplea desde antiguo, denominada "San-Huang-Xie-Xin", combina *C. chinensis* con *Rheum palmatum* y *Scutellaria baicalensis* en forma de decocción. Estas especies vegetales contienen principalmente alcaloides, antraquinonas y flavonoides respectivamente. Dicha fórmula es eficaz en el tratamiento de trastornos inflamatorios como aterosclerosis, infecciones respiratorias, nefropatía diabética, gastritis y úlceras pépticas. La combinación de las tres plantas, mejora los efectos positivos, disminuye los efectos adversos y favorece la absorción de los componentes activos.

No se han encontrado publicaciones sobre ensayos clínicos del rizoma de coptidis, sin embargo, si se han publicado dichos ensayos con berberina. Algunos se dedican a la actividad cardioprotectora, otros se han realizado en pacientes con síndrome metabólico, en casos de diabetes, en hiperlipidemias, en infección con *Helicobacter pylori* o en algunas otras afecciones. A veces se emplea berberina sola y en ocasiones se asocia a otros fármacos, por ejemplo, a otros agentes naturales hipolipemiantes

como la levadura roja de arroz. Únicamente se comentará un estudio publicado en 2017 que valora la eficacia y seguridad de la terapia cuádruple concomitante con berberina para erradicar *H. pylori*, frente a la terapia cuádruple estándar con bismuto.

El ensayo clínico, aleatorizado, abierto, en fase IV, incluyó finalmente 596 pacientes, de entre 18 y 70 años, de ambos sexos, sin tratamiento previo, divididos en dos grupos (bismuto [299] y berberina [297]). Los pacientes recibieron terapia cuádruple: esomeprazol, amoxicilina, claritromicina y bismuto o berberina, durante 14 días y el resultado se valoró 28 días después de finalizado el tratamiento. La erradicación de la bacteria no fue menos eficaz en los pacientes del grupo berberina que en los del grupo bismuto (91,3% y 89,6% respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos y aunque las reacciones adversas fueron ligeramente superiores en berberina, la mayor parte fueron leves, especialmente de tipo gastrointestinal. Dos pacientes del grupo bismuto y otros dos del grupo berberina presentaron

dos y cuatro casos de reacciones severas y salieron del estudio. A la vista de los resultados los investigadores concluyen que la terapia cuádruple con berberina puede ser una alternativa eficaz en pacientes con *Helicobacter* que no pueden tomar o no pueden acceder al bismuto por alguna causa.

Según la monografía de la OMS la dosis diaria recomendada no debe exceder de 1,5-6 g de droga. No debe administrarse durante el embarazo ni en periodos de lactancia. Tampoco en niños debido a la falta de datos específicos.

TOXICIDAD

A pesar de la existencia de alcaloides y de las referencias a los posibles efectos tóxicos de la berberina, cuando los rizomas de coptidis se emplean a las dosis recomendadas, tal como se realiza en la Medicina Tradicional China desde hace más de dos mil años, pueden considerarse seguros. La berberina ha sido bien tolerada en dosis de 500 mg.

No obstante, en un trabajo reciente *in vitro*, se observaron efectos tóxicos

sobre cardiomiocitos de algunos de los alcaloides (berberina, palmatina, berbamina y oxiberberina). Asimismo, en base a los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* (ratas) se apunta la posibilidad de que pudiera existir alguna interacción farmacocinética con fármacos en cuya metabolización intervienen la bomba P-gp y enzimas del citocromo P450 (CYP3A4), por lo que se aconseja no utilizar conjuntamente con fármacos tipo everolimus, sirolimus, verapamil, nicardipina, lovastatina, indinavir y amitriptilina, pues la administración de extractos de este rizoma podría reducir sus concentraciones plasmáticas. No obstante, son necesarios más estudios confirmatorios pues en otros trabajos se indica el efecto inhibitorio de extractos de *C. japonicus* sobre P-gp lo que podría ser beneficioso en caso de resistencia a anticancerosos. Probablemente, según algunos autores, esta dualidad de acción está relacionada con la dosis administrada.

Por otra parte, a dosis elevadas, el rizoma de coptidis puede inducir diarrea por su efecto directo sobre la microbiota. Se ha informado de algún caso de náuseas, vómitos, distensión abdominal, poliuria y eritropenia en adultos, pero sin mencionar las dosis administradas.

BIBLIOGRAFÍA

- Cao TQ, Ngo QT, Seong SH, *et al.* Cholinesterase inhibitory alkaloids from the rhizomes of *Coptis chinensis*. *Bioorg Chem* 2018, **77**: 625-32.
- Eissa LA, Kenawy HI, El-Karef A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats. *Chem Biol Interact* 2018, **294**: 91-100.
- Friedemann T, Otto B, Klättschkeb K, *et al.* *Coptis chinensis* Franch. exhibits neuroprotective properties against oxidative stress in human neuroblastoma cells. *J Ethnopharmacol* 2014, **155**(1): 607-15.
- He K, Kou S, Zou Z, *et al.* Hypolipidemic effects of alkaloids from rhizoma coptidis in diet-induced hyperlipidemic hamsters. *Planta Med* 2016, **82**(8): 690-7.
- Kong X, Wan H, Su X, *et al.* *Rheum palmatum* L. and *Coptis chinensis* Franch., exert antipyretic effect on yeast-induced pyrexia rats involving regulation of TRPV1 and TRPM8 expression. *J Ethnopharmacol* 2014, **153**(1): 160-8.
- Lee G, Joung JY, Cho JH, *et al.* Overcoming P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in colorectal cancer: potential reversal agents among herbal medicines. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018, 2018: 3412074.
- Lee JW, Kang YJ, Choi HK, Yoon YG. Fractionated *Coptis chinensis* extract and its bioactive component suppress *Propionibacterium acnes*-stimulated inflammation in human keratinocytes. *J Microbiol Biotechnol* 2018, **28**(6): 839-48.
- Li J, Liu F, Jiang S, Liu J, *et al.* Berberine hydrochloride inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer via the suppression of the MMP2 and Bcl-2/Bax signaling pathways. *Oncol Lett* 2018, **15**(5): 7409-14.
- Li YH, Zhou YH, Ren YZ *et al.* Inhibition of *Streptococcus suis* adhesion and biofilm formation *in vitro* by water extracts of rhizoma coptidis. *Front Pharmacol* 2018, **9**: 371.
- Lozoya X, Agüero J, Gascón M, *et al.* Propiedades anti-*Helicobacter pylori* de los extractos de *Psidium guajava* y *Coptis chinensis*. *Rev Fitoter* 2015, **15**(2): 149-56.
- Meng FC, Wu ZF, Yin ZQ, *et al.* Coptidis rhizoma and its main bioactive components: recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity. *Chin Med* 2018, **13**: 13.
- Tan HL, Chan KG, Pusparajah P, *et al.* Rhizoma Coptidis: A potential cardiovascular protective agent. *Front Pharmacol* 2016, **7**: 362.
- World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1, pp. 105-14. Geneva, 1999.
- Wu J, Hu Y, Xiang L, *et al.* San-Huang-Xie-Xin-Tang constituents exert drug-drug interaction of mutual reinforcement at both pharmacodynamics and pharmacokinetic level: A review. *Front Pharmacol* 2016, **7**: 448.
- Yu CP, Huang CY, Lin SP, Hou YC. Activation of P-glycoprotein and CYP 3A by Coptidis Rhizoma *in vivo*: Using cyclosporine as a probe substrate in rats. *J Food Drug Anal* 2018, **26**(2S): S125-S32.
- Zhang D, Ke L, Ni Z, *et al.* Berberine containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication: An open-label randomized phase IV trial. *Medicine (Baltimore)* 2017, **96**(32): e7697.