

POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO E INMUNOLÓGICO DEL LECHERO AFRICANO (*Synadenium grantii hook*) EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO A COVID 19

ANTINEOPLASIC AND IMMUNOLOGICAL POTENTIAL OF THE AFRICAN MILKER (*Synadenyum grantii hook*) IN PATIENTS WITH RISK FACTORS FOR COVID-19

Francisco Javier Roque Rodríguez¹
Shirley Anais Zambrano Ortiz²
Walberoy Ruiz Merma³
Anggeli Solansh Huacasi Bellido⁴
Gianeyra Yamilet Flores Zevallos⁵
Izzabo Monserrath Mendoza Gonzales⁶
Marjorie Lizbeth Puma Quito⁷

Aceptado: 08/12/2020
Publicado online: 14/12/2020

RESUMEN

Nuevas y poco conocidas especies vegetales con propiedades funcionales deseables se vienen reportando en la literatura en los últimos años debido a un creciente interés en la obtención y aplicación de compuestos y metabolitos bioactivos derivados de sus estructuras celulares dentro del contexto de medicina natural y ecológica. *Synadenyum grantii Hook*, comúnmente conocido como lechero africano, es utilizado como tratamiento de numerosas enfermedades comunes y degenerativas en el metabolismo humano a través de la extracción de su látex que ha sido estudiado por sus componentes bioactivos donde el phorbol es el que presenta actividad restaurativa y regeneradora celular. En este principal aspecto, su látex ha mostrado un potencial antineoplásico y fortalecedor del sistema inmune en el ser humano con factores de riesgo como pacientes oncológicos y/o inmunodepresivos por lo que ha recibido el apelativo de 'planta de la vida' como indicador de sus efectos benéficos en el tratamiento de estas enfermedades. En la revisión de literatura ejecutada se ha encontrado numerosas publicaciones que reportan éxito en su aplicación y como principio activo en pacientes con tumores malignos y en la respuesta antiproliferativa de células cancerosas evitando fases

¹ Doctor en Ciencias y Tecnologías Medioambientales e Ingeniero Químico y docente por la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa en la Escuela Profesional de Ingeniería Química y por la Universidad Católica de Santa María en la Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica. froque@unsa.edu.pe,  0000-0002-7579-834X

² Bach. en Ingeniería Química de la Universidad Nacional de San Agustín. szambrano@unsa.edu.pe,  0000-0003-2491-4504

³ Bach. en Ingeniería Química de la Universidad Nacional de San Agustín. wruiz@unsa.edu.pe,  0000-0002-5048-7553

⁴ Est. Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica de la Universidad Católica de Santa María. anggelihuacasi@gmail.com,  0000-0002-7242-9805

⁵ Est. Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica de la Universidad Católica de Santa María. Técnico en Informática CTS y Computación. wruiz@unsa.edu.pe,  0000-0002-9057-6622

⁶ Est. Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica de la Universidad Católica de Santa María. mailto:izzabomendoza8@gmail.com,  0000-0002-1822-9562

⁷ Est. Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica de la Universidad Católica de Santa María. marjorie.puma@ucsm.edu.pe,  0000-0002-8618-2778

finales de metástasis; pero, en la coyuntura actual de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2, el lechero africano a través de su látex ha encontrado aplicaciones recientemente descritas como potenciador del sistema inmunológico de este grupo de interés con factor de riesgo a la enfermedad del COVID-19 que impactaría positivamente en la lucha contra los efectos de este virus en nuestro país y en el orbe entero.

Palabras clave: Lechero africano, antineoplásico, inmunológico, grupo de interés con factor de riesgo, COVID-19.

ABSTRACT

New and little known plant species with desirable functional properties have been reported in the literature in recent years due to a growing interest in obtaining and applying bioactive compounds and metabolites derived from their cellular structures within the context of natural and ecological medicine. *Synadenium grantii* Hook, commonly known as African milker, has been used for the treatment of common and degenerative diseases in human metabolism through the extraction of its latex that has been studied for its bioactive components where the phorbol is the one that presents restorative activity and cell regenerator. In this main aspect, the latex of the African milker has shown an antineoplastic potential increase and strengthens the immune system in humans with risk factors such as cancer and / or immunosuppressive patients, for which it has received the nickname of 'plant of life' as an indicator of its beneficial effects in the treatment of these diseases. In the literature review carried out, numerous publications have been found that report success in its application in a natural way and as an active principle in patients with malignant tumors and in the antiproliferative response of cancer cells, avoiding final stages of metastasis; but, in the current conjuncture of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, the African milker through its latex has found applications recently described as an enhancer of the immune system of this interest group with a risk factor for the disease of COVID-19 that would have a positive impact on the fight against the effects of this virus in our country and throughout the world.

Keywords: African milker, antineoplastic, immunologic, interest group with risk factors, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Synadenium grantii o comúnmente conocido como lechero africano, dinamita, planta de la vida o janaúba es una de las especies exóticas vegetales del género *Euphorbia* más importantes que se conoce en la actualidad por el potencial curativo de enfermedades degenerativas y virales reportado recientemente en los últimos veinte años y que pertenece a la familia *Euphorbiaceae* descubierto y estudiado por el científico norteamericano Grant Hook (Melgar, 2014). Su denominación común de lechero recae justamente por el látex blanco que contiene y el calificativo de africano alude a su procedencia ya que se reporta como originaria de Tanzania en África Central. Morfológicamente es un tipo de arbusto mayor y con características de árbol que puede llegar hasta más de cinco metros de altura totalmente ramificado desde su base con hojas alternas, carnosas, lanceoladas verde oscuras en la parte superior, más claras en la inferior y frecuentemente teñidas de rojo; sus flores son pequeñas, de color granate y aparecen en inflorescencias ramificadas que no presentan mucho interés ornamental o decorativo. A diferencia de otras especies de su misma familia, el lechero africano ha sido recientemente reportado por su rica composición en alcaloides, diterpenos, triterpenos, glúcidos, platinoides, esteroides y lípidos en su estructura vegetal (Melgar, 2014; Grandéz, 2010). Su látex provee bienolientes y glucósidos cardiotónicos como la digoxina y digitoxina que son usados como agentes antiarrítmicos y empleados para el tratamiento clínico del paro cardíaco congestivo en pacientes de riesgo coronario. La revisión de literatura reciente reporta que el principio activo o bioactivo dominante de esta especie y localizado en su látex es el phorbol

(éster de 4-desoxiforbol como molécula orgánica natural de la familia tigliane de diterpenos) y que se reporta como herramienta biomédica de investigación en modelos de la carcinogénesis ya que posee la capacidad de actuación en tumores con configuración de neoplasia maligna y de atenuación de la proliferación de células neoplásicas del complejo tuberoso de la esclerosis (Docampo, 2010).

Nuevos estudios y publicaciones han reportado casos exitosos in-vitro e in-vivo con aplicaciones, principalmente, del látex natural como anti-inflamatorio, anti-viral y anti-bacteriano (Mattar, 2013), controlador de esclerosis simple y múltiple y de infecciones agudas, subagudas, crónicas y degenerativas, regenerador de células y tejidos necrosados, inhibidor de efectos de dependencia por estupefacientes, desinfectante y biocida (Calvero A., 2018), e incluso, como potenciador de la actividad sexual y regulador del sistema hormonal además de su conocido efecto anti-tumoral y anti-proliferativo en todo tipo de cáncer incluyendo el cáncer cerebral (Campos et al., 2016). Como consecuencia de la situación pandémica que se atraviesa en la actualidad por efecto del SARS-CoV-2 y de su expresión en el ser humano como COVID-19, su aplicación como potenciador del sistema inmune se ha colocado en primer plano pues una reciente publicación (Kutikov A, Weinmberg DS, 2020) coloca al látex del *Synadenium grantii* como un potente estimulante inmunológico a ataques virales y aún en pacientes de riesgo (oncológicos, diabéticos, obesos, etc.).

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el estado actual del conocimiento relacionado con el potencial antineoplásico e inmunológico reportado en la literatura en los últimos 20 años del lechero africano y aplicado principalmente a pacientes con factores de riesgo a COVID-19 y que se encuentran en estos grupos por enfermedades asociadas, principalmente oncológicas; además, se determinó las características principales de esta especie vegetal que la hacen deseable para su cultivo, masificación, comercialización y aplicación para pacientes que sufren enfermedades degenerativas y malignas en esta época.

Reproducción, masificación y comercialización del Lechero africano (*Synadenium grantii* Hook) en el Perú y el mundo

En 1999, por vez primera en el Perú, se reporta cultivos de prueba con fines de reproducción y masificación de la especie en sistemas controlados en la Isla de Santa Elena (Ucayali, Perú) y que obtuvo resultados halagadores con relación a su adaptación a clima y suelos diferentes a su hábitat original y, que de acuerdo a ellos, en los años siguientes se evidenció el interés de su propagación en sierra y costa peruanas ya que como indica Grandéz (2010), la especie se adaptó para micropropagación, siembra, desarrollo y cosechas permanentes debido a que se adaptó completamente a diferentes alturas, tipos de suelos y labores culturales propias de nuestra geografía sin ningún problema.

Composición genérica, compuestos bioactivos y principales aplicaciones reportadas del látex del Lechero africano (*Synadenium grantii* Hook)

El *Synadenium grantii* es un arbusto lactescente que puede alcanzar hasta tres metros de altura, es nativo de África Occidental, donde son encontrados comúnmente creciendo como setos. En los últimos años se ha tomado especial interés en medicamentos herbarios, debido a que estos no suelen presentar algún efecto secundario. De experimentación previa, se ha sugerido que el látex del *S. Grantii* potencialmente puede presentar un efecto anti-ulcerogénico; así como, el extracto de cloroformo que contiene las hojas de esta planta demostró citotoxicidad y actividad anti-parasitaria (Campos et al, 2016). En un estudio reciente realizado con la corteza del tallo de *S. Grantii*, los ensayos in-vitro e in-vivo demostraron capacidad anti-oxidante significativa y anti-inflamatoria que se asociaron a la presencia de compuestos fenólicos y terpenos (Campos et al, 2016). El látex vegetal resulta ser, entonces, una mezcla compleja de compuestos orgánicos e inorgánicos, materiales cerosos y enzimas hidrolíticas. Entre este tipo de proteínas funcionales, la proteasa es reportada como la fracción principal y juega un papel muy importante en su fisiología vegetal, en la interacción

del patógeno del hospedador y ejerce varias acciones farmacológicas interfiriendo en la hemostasia. Rajesha (2006) recientemente demostró la participación de las proteasas de látex de *Calotropis gigantea* en la coagulación y la lisis del fibrinógeno. Como otros látex de plantas bioactivas el de *S. grantii* también es reportado como altamente compuesto por estas enzimas proteolíticas. De otro lado, este látex vegetal es una buena fuente de proteasas y por lo tanto sus propiedades fisiológicas y funcionales han sido investigadas extensamente como se verifica por la presencia de sulfhidril-proteasas que son generalmente de ocurrencia común en látex vegetal (Mrinalin, 2002). El efecto del látex de *Synadenium grantii* sobre la progresión del ciclo celular de la línea celular B16F10 se determinó mediante citometría de flujo donde Vilma (2019) reportó que fue capaz de inducir una muerte celular dependiente de la dosis seguida de una reducción en el número de células en la fase S-G2 (Oliveira, 2013). Comúnmente, *Synadenium grantii* Hook ha sido usado en la medicina tradicional para los tratamientos de muchas enfermedades ya que puede actuar como anti-pirético y disminuye la respuesta anti-inflamatoria (Vilma, 2019). La composición de *Synadenium Grantii* Hook fue reportada con contenidos elevados de alcaloides, diterpenos, triterpenos, glúcidos, flavonoides, esteroides y lípidos; en caso del látex está compuesto por bufadienolides similares a los glucósidos, digoxina y digitoxina y se usa como anti-tumoral, insecticida y para el tratamiento del cáncer; también, se ha hallado presencia de aminoácidos que ayudan a la renovación de nuevos tejidos regenerándolos; sin embargo, también contiene phorbol que se ha usado para investigaciones de carcinogénesis (Melgar, 2014).

Potencial antineoplásico, antitumoral y antiproliferativo en pacientes oncológicos

El cáncer hasta el día de hoy continúa siendo un gran problema en la salud pública, por ello constantemente se buscan nuevas estrategias para poder combatirlo. En consecuencia se ha optado el realizar ensayos de citotoxicidad in-vitro como también in-vivo, conociendo de esta manera sus propiedades anti-neoplásicas (Campos et al, 2016), anti-tumorales y anti-proliferativas (De Oliveira et al., 2013), anti-ulcerogénicas (G.Costa et al, 2012) y anti-inflamatorias de *Synadenium Grantii* Hook. A pesar de que la citotoxicidad de su látex ha sido demostrada, ensayos in-vitro probaron su efectividad antitumoral en melanocitos; es decir, en contra del cáncer de piel (Campos et al, 2016), como también actividad anti-tumoral gracias a la lectina que también posee actividad anticarcinogénica contra el cáncer de mama (Durgawale, 2001). Del mismo modo, se encontró en el látex la presencia de proteasas o enzimas que actúan sobre el catalizador como ya fue descrito. La degradación de las proteínas juega un papel vital en todas las células ya que la proteólisis en células animales y microbianas es una parte integral de los procesos metabólicos y hormonales, ensamblaje de membranas, diferenciación celular y envejecimiento. La proteólisis también resulta ser esencial para muchos aspectos de la fisiología y el desarrollo de las plantas como para el suministro de aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas, zimógeno y su maduración hormonal y también la programación de muerte celular conocida como apoptosis de células u órganos vegetales específicos (Mrinalini, 2002).

Mecanismos de inhibición de generación y de proliferación de células cancerosas

Los mecanismos de inhibición dentro del ciclo celular forman parte del fenómeno patrón de la generación de diferentes tipos de cáncer y la segunda causa principal de muerte en nuestro país y en el mundo. Los mecanismos de inhibición dentro del ciclo celular forman parte del fenómeno patrón de la generación de diferentes tipos de cáncer, en las cuales se ha registrado 13 345 personas que han presentado dicha enfermedad, donde 13 225 fueron mujeres y 120 hombres, de tal forma que se deduce que el rango de mortalidad está relacionada con estadíos más avanzados, por ello en estudios realizados para descubrir nuevas formas de tratamiento y prevención del cáncer se aplicó el uso de plantas medicinales, de tal manera que se evite usar métodos artificiales como la quimioterapia, cirugías o radioterapia que produzcan efectos colaterales dentro del organismo; una de estas plantas fue el *Synadenium Grantii* Hook por presentar propiedades farmacológicas

antitumorales, actividad hemostática, inmunoreguladora y antiinflamatorios (Martins, Lucarelli, Oliveira & Montor, 2017). En estudios realizados para descubrir nuevas formas de tratamiento y prevención del cáncer se aplicó el uso de plantas medicinales, de tal manera que se evite usar métodos artificiales como la quimioterapia, cirugías o radioterapia que producen efectos colaterales dentro del organismo; una de estas plantas es el *Synadenium Grantii* Hook por presentar propiedades farmacológicas anti-tumorales, actividad hemostática, inmunoreguladora y anti-inflamatoria (Martins, Lucarelli, Oliveira & Montor, 2017). Su acción anti-tumoral proviene de los componentes del látex que presentan una actividad citotóxica, además un triterpeno tetracíclico que también se encuentra presente que permitió tratar e, incluso, curar enfermedades intestinales como autoinmunes. En estudios de neoplasia maligna se descubrió que los ésteres del phorbol del látex posee la capacidad de controlar el desorden genético que es afectado a dos genes TSC1 y TSC2 que son modificados por las células Hamartin y Tuberin para la proliferación de células cancerosas inhibiendo su crecimiento. Los genes supresores de tumores TSC1 ubicado en el cromosoma 9q34 y TSC2 y en el cromosoma 16p13 resultan ser los que son afectados por algún fallo en su estructura; por otro lado, existe una vía llamada mTOR que se encarga del control del crecimiento celular, control de la transcripción y la traducción; sin embargo, si esta vía es inhibida produce a una fase G1 prolongada o la detención de G1, cuando el complejo TSC1 y TSC2 no funciona adecuadamente causa que la actividad de la mTOR desencadene la progresión del ciclo celular y la formación de abscesos tomando en cuenta la teoría de Knudsen de la formación de tumores que implica la mutación de los dos alelos TSC1 y TSC2 detectada en las células hamartinas. El complejo TSC1 y TSC2 no actúa directamente, sino que primero inhibe una proteína G llamada Rheb perteneciente a las GTPasas para luego atacar a la mTOR; otras investigaciones que se realizaron mostraron que el homólogo de la Rheb de mamíferos podría detener el crecimiento y la división celular, es decir que resulta muy importante para la progresión de la fase G0 y G1 (Jozwiak, 2006). Otra teoría planteada en la literatura revisada indica que el origen de la formación de neoplasias malignas es por las células "toti" o células multipotentes que son como la primera barrera para comenzar con la proliferación de los tumores. El avance con propiedades del *Synadenium Grantii* Hook fue probado en líneas celulares melanoma B16F10 en ensayos in-vivo e in-vitro obteniendo la reducción de un 8% en la muestra in-vitro; sin embargo, se alcanzó un 40% de reducción del tamaño del tumor en muestras in-vivo. Estudios recientes mediante el uso de una separación cromatográfica concluyó que su potencial anti-proliferativo mostró que en la parte del tallo se podía encontrar un mayor efecto a comparación con sus hojas (Martins, Lucarelli, Oliveira & Montor, 2017).

Otras propiedades y aplicaciones bioactivas reportadas del látex del Lechero africano (*Synadenium grantii* Hook). Entre otras propiedades reportadas del látex vegetal es que es una suspensión acuosa de compuestos orgánicos e inorgánicos, materiales cerosos y enzimas hidrolíticas en la cual estas proteínas funcionales resultan ser una expresión principal para la senescencia y germinación de semillas y juega un papel muy importante en la fisiología de estas especies vegetales a las cuales pertenece *Synadenium grantii* (Menon et al., 2002). La interacción del patógeno huésped ejerce varias funciones farmacológicas interfiriendo en la hemostasia como mecanismo de vasodilatación obstaculizando el proceso hemorrágico y vasodegenerativo de estas disfunciones metabólicas. Recientemente se ha demostrado la participación de las proteasas de látex de *Calotropis gigantea* en coagulación y fibrinolisis (LGP) (R. Rajesha, 2006).

PROPIEDADES Y OPERACIONES BIOACTIVAS

La *Synadenium Grantii* es una planta usada en el tratamiento de cáncer y que, además, también tiene otras propiedades como las anti-inflamatorias y otras ya descritas (Campos et al, 2016). Su característica responsable y la más importante para su propiedad anti-cancerígena es que su látex contiene ésteres de phorbol, el cual tiende a actuar en tumores que tienen células neoplásicas malignas y atenúa la proliferación imitando a los diglicérols donde los grupos OH reaccionan con

ácidos grasos generando ésteres inhibitorios. La actividad anti-cancerígena es la más conocida, en especial por su actividad anti-proliferativa tanto en hígado y riñón al utilizar citrostadieno que tiene actividad citotóxica en las células del melanoma. Para su actividad anti-ulcerativa en el estómago, ésta es relacionada con los grupos fitoquímicos del látex que genera protección junto con las sustancias insaponificables y fenólicas y, de acuerdo, con estudios reportados en la revista brasileña Farmacognesia indica que posee propiedades anti-ulcerativas debido a la presencia de ésteres de diterpeno tigliano en el látex, identificando a las fracciones 12-desoxifolia-13- (2-metilpropionato) y phorbol -12,13,20-triacetato que se identificaron por cromatografía y espectroscopia de masas. Así mismo, una lixiviación de la corteza aplicado a ratas como unidades biológicas indicaron una diferenciación de látex puro y uno diluido donde la primera mostró una protección del 90% mientras en la segunda solo hubo un 6%; lo cual indicó que el látex de *Synadenium grantii* si posee propiedad anti-ulcerativa y en especial cuando no está diluido ya que su protección es del 90% (Costa, 2012). Por otra parte se reporta que a nivel de propiedades cicatrizantes los ensayos en laboratorio realizados con 35 ratas se obtuvo un efecto cicatrizante del 75% por la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides triterpenoides, saponinas, alcaloides, carbohidratos, aminas, quinonas que se obtuvieron en pruebas cualitativas y según las heridas inducidas a éstas se concluyó que sus fitocompuestos son capaces de detener sangrado de heridas y aceleración del proceso de coagulación de la sangre completa (Quintano, 2019). Dentro de este contexto, y en referencia a su propiedad antibacteriana, el Perú al igual que otros países, tiene grandes problemas sanitarios y su capacidad de inhibición microbiana fue obtenida mostrando importancia en la prevención y cura de este tipo de enfermedades.

Existen plantas medicinales que tienen efectos múltiples que actúan sobre los microorganismos, como la tara (*Caesalpinia Spinosa*) que tiene efecto sobre el *Streptococcus mutans* (causante de la caries humanas) y otras pruebas mostraron que a diferentes concentraciones (100%, 75%, 50% y 25%) y sobre el efecto de la *Escherichia coli* y enterobacterias G- que producen múltiples problemas diarreicos y estomacales los resultados fueron la inhibición parcial de un 23.8mm, 19.9 mm, 19.71 mm, 18.9 mm (Calvero, 2018).

Potencial inmunológico y restaurador del sistema inmune en pacientes con factores de riesgo a COVID-19

En Perú anualmente se reportaron más de 66 000 casos oncológicos y se estima una mortalidad de más del 50 % a causa de esta enfermedad; por esta razón se realizó una recopilación de la literatura para desarrollar alternativas que sustituyan tratamientos actuales que causan efectos secundarios en los pacientes y que ayuden en el aumento del sistema inmunológico ya que dichos pacientes están catalogados como los más vulnerables ante el virus SARS-CoV-2.

“Cáncer es una de las enfermedades que afecta a cualquier parte del organismo. Entre sus características está en la multiplicación celular de forma rápida y desordenada que condiciona la formación de tumores o neoplasias malignas, así como la capacidad de invadir, ya sea por continuidad, contigüidad o metástasis otras partes del organismo” (Kumar V, Abbas A, 2017). “La atención a pacientes oncológicos requiere abundantes recursos médicos, los cuales coinciden muchas veces con los necesarios para el cuidado de pacientes con la COVID-19; esto supone un gran reto para el personal médico. Múltiples reportes indican lo peligroso que puede llegar a ser la COVID-19 en pacientes oncológicos, por lo tanto, debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de contraer la enfermedad y compararlo con el que conlleva retrasar el tratamiento del cáncer, al mismo tiempo, resulta de vital importancia mitigar las posibles consecuencias de las irregularidades en el tratamiento asociadas al aislamiento social y cuarentena” (Kutikov A, Weinmberg DS, 2020).

Los factores de riesgo de progresión con cuadro clínico grave y muerte por infección por Covid-19 incluyen la edad avanzada y la presencia de comorbilidades, que son características comunes en pacientes con cáncer (Oh WK, 2020). Además, el cáncer en sí, junto con su tratamiento, hace que los pacientes con neoplasias sean más susceptibles a la neumonía, debido a la respuesta inmunitaria

debilitada por las bacterias y los virus respiratorios. Así, la propagación epidémica de Sars-CoV-2 plantea grandes desafíos para la práctica clínica en las áreas de oncología y hematología (Yang G, Zhang H, Yang Y, 2020). A pesar de que la cantidad de artículos científicos disponibles en PubMed sobre Sars-CoV-2 / Covid-19 superan los tres mil (al 7 de abril de 2020), hay pocos estudios clínicos consistentes sobre el aumento del riesgo de infección en pacientes con cáncer y su impacto en el pronóstico.

En un informe pionero de Liang et al. (2020), publicado en *The Lancet Oncology*, de 1.590 casos con Covid-19 confirmado, 18 pacientes tenían antecedentes de cáncer (prevalencia = 1,1%). En comparación con los pacientes sin cáncer, los pacientes con cáncer eran mayores (edad media de 63,1 años frente a 48,7 años), tenían más a menudo antecedentes de tabaquismo (22% frente a 7%), tenían más pólipos (47% frente a 23%) y una manifestación inicial más grave observada en la tomografía computarizada de tórax (94% frente a 71%). Los autores concluyeron que los pacientes con cáncer tenían un mayor riesgo de contraer Covid-19, esto debido a que las células cancerígenas también eliminan los Glóbulos Blancos produciendo debilidad en el Sistema Inmunológico del paciente. Cuando el paciente se encuentra en una etapa avanzada con grados de metástasis, la eliminación de Glóbulos Blancos es mayor produciendo en algunos casos Neutropenia a rangos menores de 1.000 o 1.500 por milímetro cúbico de sangre volviendo al paciente altamente vulnerable al Sars-CoV-2 que aquellos sin cáncer.

Este informe ha sido designado como el primero en centrarse en la aparición de Covid-19 en pacientes con cáncer (Wang H, Zhang L, 2020). Sin embargo, Xia Y, Jin R, Zhao J, (2020), señalaron que se estudió un número reducido de casos, con diferentes tipos de cáncer con diferentes comportamientos biológicos, cursos de enfermedades muy variables (de 0 a 16 años) y diferentes estrategias de tratamiento, lo que puede no ser el caso representativo de la población con cáncer. Además, cabe destacar que la edad media de estos pacientes (63,1 años) fue significativamente superior a la de los sin cáncer (48,7 años), sugiriendo que la edad avanzada tendrá un cuadro clínico reservado por el Covid-19. Otro aspecto es que la proporción de fumadores fue mucho mayor en los pacientes oncológicos, especialmente en los casos de cáncer de pulmón, que se ha señalado como un factor de gravedad de la enfermedad.

Teniendo clara la susceptibilidad de los pacientes con Cáncer nos damos cuenta que dicha enfermedad afecta de manera significativa el sistema inmunológico, sobre todo sus tratamientos como la quimioterapia que es la causa más común de un sistema inmunitario debilitado en las personas que reciben tratamiento contra el cáncer. La quimioterapia también puede causar neutropenia (una disminución en el número de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos en la sangre). Esto significa que su cuerpo tal vez no sea capaz de combatir infecciones de manera efectiva.

Aquí es donde el *Synadenium grantii* ayuda a contrarrestar dichos tratamientos que vuelven vulnerable al paciente oncológico, haciendo que disminuya la tasa de mortalidad por el SARS-CoV-2. Cabe recalcar que este producto tiene gran capacidad antiparasitaria lo que podría utilizarse para inhibir la interacción entre las proteínas de integración del SARS-CoV-2 y las moléculas responsables de la entrada del RNA al núcleo, evitando por tanto su replicación, pudiendo dañar su ADN viral del virus según estudios realizados en la Universidad de Monash en Melbourne (Australia) y junto al Peter Doherty Institute of Infection and Immunity (Doherty Institute).

Los principales reactivos utilizados en la extracción de los componentes activos del Phorbol de la planta (*Synadenyum grantii* Hook) son etanol, metanol, cloroformo, acetato de etilo y hexano. Estudios previos mostraron que tanto el látex fresco permite efectos inhibidores de la replicación celular, inducción de la muerte celular y detención del ciclo celular en la fase S-G2-M (Lemes BM, Minozzo BR, 2013).

CONCLUSIONES

La revisión efectuada permitió demostrar ampliamente el potencial anti-neoplásico e inmunológico del Lechero africano (*Synadenyum grantii* Hook) en el tratamiento de múltiples enfermedades reportadas en la literatura principalmente oncológicas y cancerosas y permitió definir una novel e innovadora aplicación del látex crudo de esta especie vegetal en pacientes con factores de riesgo a COVID-19; un aspecto de actual y vital importancia en nuestro medio local y en la presente actualidad por la coyuntura de la pandemia que azota al mundo entero. Así mismo se determinó que el estado actual del conocimiento reportado en relación con el potencial antineoplásico e inmunológico del látex del Lechero africano es de orden creciente, frecuente y permanente referido a las aplicaciones que se le puede otorgar y que han sido reportadas en la literatura y su uso y empleo doméstico y especializado con alta probabilidad de éxito basado en los reportes publicados y revisados en este documento. Finalmente, nuevas aplicaciones en la coyuntura actual pandémica por efecto del coronavirus SARS-CoV-2 se vienen estudiando y aplicando como promisorios tratamientos en el fortalecimiento del sistema inmunológico de pacientes con factores de riesgo que son vulnerables a este flagelo viral de nuestros días y que constituye una alternativa completamente natural y viable de tratamiento a enfermedades degenerativas y malignas en esta época.

Finalmente, se encontró que el reporte de estudios preliminares y actuales en esta aplicación anti-viral presentan resultados promisorios y asociados satisfactoriamente a actividades farmacológica anti-tumorales, antiinflamatorias, hemostáticas, fibrinolíticas e inmunorreguladoras que permiten describir a *Synadenium grantii* como una especie vegetal con una excepcional y potencial aplicación clínica en pacientes que pertenecen a grupos de riesgo.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro sincero agradecimiento a la unidad ejecutora del Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (Fondecyt), CP N° 8682-PE-BM-FONDECYT/CONCYTEC, otorgado para la ejecución del Subproyecto de Investigación con Contrato N°127-2018 FONDECYT-BM-IADT-AV.

Al Hospital Carlos Alberto Según Escobedo por permitir acceder al Área de Oncología en el séptimo piso y al área de Quimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- André de Souza, J., Klein Patel, Y.B., Grockoski, H.A., Nunes, R., Ramos, S.A., Dávila Pastor, M.V., Stoeberl, L.C., Campos, A., Filho, V.C., Santin, J.R., Meira Quintão, N.L., Toxicological and anti-inflammatory profile of *Synadenium grantii* Hook. f. IN MICE, Journal of Ethnopharmacology, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113487>.
- Campos, A., Vendramini-Costa, DB, Longato, GB, Zermiani, T., Ruiz, ALTG, de Carvalho, JE, Cechinel Filho, V. (2016). Efecto antiproliferativo de *Synadenium grantii* Hook f. tallos (Euphorbiaceae) y un éster de forbol diterpeno raro. Revista Internacional de Toxicología, 35 (6), 666–671. <https://doi.org/10.1177/1091581816659660>
- Cavero Alvia, A. (2018). Efecto antimicrobiano in vitro del látex de *Synadenium grantii*, frente a *Escherichia col.* Retrieved 30 October 2020, from http://repositorio.usanpedro.edu.pe/bitstream/handle/USANPEDRO/10752/Tesis_60991.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- De Oliveira, T. L., Munhoz, A. C. M., Lemes, B. M., Minozzo, B. R., Nepel, A., Barison, A., Beltrame, F. L. (2013). Antitumoural effect of *Synadenium grantii* Hook f. (Euphorbiaceae) latex. Journal of Ethnopharmacology, 150(1), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.033>
- Docampo, D. S. (2010). Erythroderma secondary to latex-producing plants (*Synadenium grantii*). Argent Pediatr, 126-129. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752010000600014>

- Durgawale P, Shukla P, Sontakke S, Chougule P. Differential erythrocyte agglutination pattern in normal and cancer patients with *Synadenium grantii* root (Hook f) lectin. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2001;16(1):110-112. <https://doi.org/10.1007/BF02867578>
- E.C., L. (2015). Cytotoxicity of latex and pharmacobotanical study of leaves and stem of *Euphorbia umbellata* (Janaúba). *Brazilian Journal of Pharmacologic* <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.07.005>.
- Fernandes Juliane Fernanda do Nascimento, Silva Bruna Soares de Souza, Fontes Rayssa Mychelle Sousa, Cândido Wesley Pimenta, Malavasi Natália Vallejo. Avaliação do potencial citotóxico e mutagênico/genotóxico do látex de janaúba (*Synadenium grantii* Hook. f., Euphorbiaceae). *Rev Pan-Amaz Saude [Internet]*. 2018 Mar [citado 2020 Out 26]; 9(1): 59-65. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232018000100008>.
- G.Costa L, C.David V, C.Pinto R, R.Minozzo B, Kozlowski V, A.Campos L et al. Anti-ulcer activity of *Synadenium grantii* latex. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012;22(5):1070 - 1078. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000050>
- GOMES, E. H. et al. Role of *Synadenium grantii* latex proteases in nematicidal activity on *Meloidogyne incognita* and *Panagrellus redivivus*. *Braz. J. Biol. [online]*. vol.79, n.4, pp.665-668. Epub Oct 29, 2018. ISSN 1678-4375. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.188129>.
- Kumar V, Abbas A, Aster J, Perkins J. Robbins basic pathology. 10 ed. New York: Elsevier; 2017.
- Kutikov A, Weinmberg DS, Edelman MJ, Mhorwitz E, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Annals of internal Medicine*. 2020 Mar [Citado 24/03/2020];172: [Aprox. 2 p.].
- Lemes BM, Minozzo BR, Nepel A, Barison A, et al. Efecto antitumoral de *Synadenium grantii* Gancho F. (*Euphorbiaceae*) látex. *J Ethnopharmacol*. 2013; 150 (1): 263-9. Andersen.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3): P335-337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Martins, M., Lucarelli, A., Oliveira, J., & Montor, W. (2017). *Synadenium grantii* e o câncer de mama / *Synadenium grantii* and Breast cancer. Retrieved 27 October 2020, from <https://www.semanticscholar.org/paper/Synadenium-grantii-e-o-c%C3%A2ncer-de-mama-%2F-Synadenium-Martins-Lucarelli/32af5d6629e2c2ed3cb6467c41e64450696063ba>.
- M. Menon, P.J. Vithayathil, S.M. Raju, C.S. Ramadoss, (2002). Isolation and characterization of proteolytic enzymes from the latex of *Synadenium grantii* Hook, 'f', *Plant Sci*. 163 (2002) 131-139. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(02\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(02)00085-7)
- Mattar, Mikulis, Minnoso, Nepel, Barison, Marino, Campagnoli, Beltrame, (2013). Efecto antitumoral de *Synadenium grantii* Gancho f. (*Euphorbiaceae*) látex. *Revista de etnofarmacología*, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.033>.
- Mrinalini Menona, P.J. Vithayathila, S.M. Raju, C.S Ramadoss. (2002). Isolation and characterization of proteolytic enzymes from the latex of *Synadenium grantii* Hook, 'f'. *Plant Science* , Pages 131-139. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(02\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(02)00085-7)
- Munhoz, A., Minozzo, B., Cruz, L., Oliveira, T., Machado, W., Pereira, A., Beltrame, F. (2014). Chemical and Pharmacological Investigation of the Stem Bark of *Synadenium grantii*. *Planta Medica*, 80(06), 458-464. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368300>
- Ni L, Ye F, Cheng M, Feng Y, Deng Y, Zhao H et al. (2020). Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971-977.e3. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>
- Nogueira I, Leão A, Vieira M, Benfica P, Da Cunha L, Valadares M. (2008). Antitumoral and antiangiogenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;120(3):474-478. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.026>
- Oh, W.K. (2020). COVID-19 Infection in cancer patients: early observations and unanswered questions. *Ann Oncol*. 2020; pii: S0923-7534(20)36384-5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.297>
- Oyvind M. Andersen, M. J. (September 2010). Anthocyanins with unusual furanose sugar (apiose) from leaves of *Synadenium grantii* (*Euphorbiaceae*). *Phytochemistry*, Pages 1558-1563. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(02\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(02)00085-7)
- Ozwiak. (2006). Hamartin and tuberin: Working together for tumour suppression. Jaroslaw J. https://www.researchgate.net/publication/7559697_Hamartin_and_tuberin_Working_together_for_tumour_suppression, pages 1-5. <https://doi.org/10.1002/ijc.21542>

- Quintana de la Cruz, V. (2019). Efecto cicatrizante del látex *Synadenium grantii* Hook (Árbol de la vida) en ratones albinos (*Mus musculus*). UNIVERSIDAD MARIA AUXILIADORA. <http://repositorio.uma.edu.pe/handle/UMA/21>.
- R. Rajesha, A. Natarajua, C.D.R.Gowda, B.M. Frey, F.J. Frey, B.S. Vishwanat. (October 2006). Purification and characterization of a 34-kDa, heat stable glycoprotein from *Synadenium grantii* latex: action on human fibrinogen and fibrin clot. *Biochimie*, Pages 1313-1322. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.06.007>
- Ruiz, M., & Niceas, P. (2014). Capacidad anti *Candida albicans* de los extractos de hojas de *Synadenium grantii* Hook "lechero africano". Ayacucho, 2012. Retrieved 23 October 2020, from <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2225>
- Silveira, Prieto-Garcia, Boylan, Estrada, Fonseca-Bazzo, Jamal, Magalhães, Oliveira, Tomczyk, Heinrich, D. J., F. O. Y. C. P. E. M. M. (2020). COVID-19: Is there evidence for the use of herbal medicines as adjuvant symptomatic therapy?. *SCOPUS*. <https://doi.org/10.3389 / fphar.2020.581840>.
- Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):PE181. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30149-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30149-2).
- Xia Y, Jin R, Zhao J, et al. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*.2020;21(4):PE180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
- Yang G, Zhang H, Yang Y. Challenges and countermeasures of integrative cancer therapy in the epidemic of COVID-19. *IntegrCancer Ther*. 2020; 19: 1534735420912811. <https://doi.org/10.1177/1534735420912811>
- Grandéz, G. (2010). La planta de la vida *Synadenium grantii*. Recuperado de <https://kukuprojekt.files.wordpress.com/2014/08/libro-synadenium-grantii-hook.pdf>
- Tahara, E., Kadara, H., Lacroix, L., Lotan, D., & Lotan, R. (2009). Activation of Protein Kinase C by Phorbol 12-Myristate 13-Acetate suppresses the growth of lung cancer cells through KLF6 induction. Retrieved 31 October 2020, from <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cbt.8.9.8186>