



textos

universitarios

Frailejones de Venezuela.
Aspectos geográficos, botánicos, químicos y medicinales

Frailejones de Venezuela. **Aspectos geográficos, botánicos, químicos y medicinales**

Alfredo N. Usubillaga Del Hierro



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES
VENEZUELA



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

Autoridades universitarias

- **Rector**

Mario Bonucci Rossini

- **Vicerrectora Académica**

Patricia Rosenzweig Levy

- **Vicerrector Administrativo**

Manuel Aranguren Rincón

- **Secretario**

José María Andérez Álvarez

SELLO EDITORIAL PUBLICACIONES DEL VICERRECTORADO ACADÉMICO

- **Presidenta**

Patricia Rosenzweig Levy

- **Coordinadora**

Marysela Coromoto Morillo Moreno

- **Consejo editorial**

Patricia Rosenzweig Levy

María Teresa Celis

Marysela Coromoto Morillo Moreno

Marlene Bauste de Castillo

Jonás Arturo Montilva

Joan Fernando Chipia

María Luisa Lázzaro

Alix Madrid

Francisco Grisolia

Los trabajos publicados en esta colección han sido rigurosamente seleccionados y arbitrados por especialistas en las diferentes disciplinas, en la modalidad de doble ciego.

**COLECCIÓN TEXTOS
UNIVERSITARIOS:
CIENCIAS NATURALES**
Sello Editorial Publicaciones
Vicerrectorado Académico

**Frailejones de Venezuela.
Aspectos geográficos, botánicos,
químicos y medicinales**

Primera edición digital, 2022

© Universidad de Los Andes
Sello Editorial Publicaciones del
Vicerrectorado Académico de la
Universidad de Los Andes

© Alfredo N. Usubillaga Del Hierro

Hecho el depósito de ley
Depósito Legal: ME2022000092
ISBN: 978-980-11-2090-2

ISBN: 978-980-11-2090-2



Corrector de estilo:

Carlos Perdomo Ramírez

Diagramación:

Alfredo N. Usubillaga Del Hierro
Marysela C. Morillo Moreno

Fotografía de la portada:

Tomada de <https://www.pixabay.com/es>

Universidad de Los Andes
Av. 3 Independencia,
Edificio Central del Rectorado,
Mérida, Venezuela.
publicacionesva@ula.ve
publicacionesva@gmail.com
[http://www2.ula.ve/publicaciones
academico](http://www2.ula.ve/publicaciones_academico)
<http://bdigital2.ula.ve/bdigital/>

**Prohibida la reproducción
total o parcial de esta obra
sin la autorización escrita de
los autores y editores.**

Editado en la República
Bolivariana de Venezuela

COLECCIÓN DE TEXTOS UNIVERSITARIOS

Esta colección contempla la edición de textos universitarios de apoyo docente en las áreas de las Ciencias Humanísticas y Sociales, las Ciencias Naturales, la Ingeniería y la Tecnología, la Medicina, las ciencias de la salud y las ciencias agrícolas.

Entre los objetivos específicos de esta colección resaltan:

- Estimular la edición de libros al servicio de la docencia.
- Editar la obra científica de los profesores de nuestra Casa de Estudios.
- Publicar las investigaciones generadas en los centros e institutos de investigación.

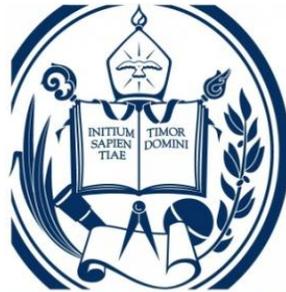
Hasta ahora, un número considerable de textos universitarios ha sido publicado por miembros de nuestra planta profesoral, obras de las que -en la búsqueda del mejoramiento de la calidad de nuestra educación de pre y posgrado- se han beneficiado por igual estudiantes y docentes.



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES



PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES

FRAILEJONES DE VENEZUELA
*Aspectos geográficos, botánicos,
químicos y medicinales*



PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADÉMICO

MÉRIDA – 2022 – VENEZUELA

FRAILEJONES DE VENEZUELA
*Aspectos geográficos, botánicos,
químicos y medicinales*

Alfredo N. Usubillaga Del Hierro

COLECCIÓN TEXTOS UNIVERSITARIOS:
CIENCIAS NATURALES

Sello Editorial Publicaciones del Vicerrectorado Académico
Universidad de Los Andes
Venezuela

AGRADECIMIENTOS

Esta monografía no se hubiera podido realizar sin el apoyo económico del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela) y del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología de Venezuela. Siempre estaré agradecido a José Cuatrecasas, Luis Ruíz Terán y Manuel López Figueiras, ilustres botánicos que me permitieron acompañarlos en algunas de sus expediciones. Por supuesto tampoco se hubiera podido realizar sin el entusiasmo y apoyo de numerosos colegas y estudiantes de la Universidad de Los Andes, y del Dr. Tatsuhiko Nakano del Laboratorio Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Deseo hacer especial mención al trabajo farmacológico realizado por Miriam Sosa Sequera y Nelson Daló, investigadoras de la Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado de Barquisimeto, así como de Neira Gamboa y Juan Rodríguez del departamento de Farmacología de la Universidad Central de Venezuela, quienes ensayaron la actividad biológica de muchos kaurenos. Finalmente deseo agradecer a María Cristina Avendaño de Castro, Dibujante Ilustrador de la Facultad de Farmacia, quien dibujó los tallos florales de varias Espeletias, tomando como modelo los especímenes que se encuentran en el Herbario de la Facultad de Farmacia, y al Geógrafo Ismael Peña de la Sala de Cartografía del Instituto de Geografía de la ULA.

DEDICATORIA

Dedico este libro a mis queridos nietos: Diego, Claudia, Camila, Loreana, Fabiana, Chantal, José Andrés y Mariano, quienes colmaron mi vida de luz y felicidad. Solamente les pido que, si la vida los lleva lejos de aquí, nunca se olviden de las montañas que los vieron nacer.

CONTENIDO

Introducción	11
Antecedentes geográficos y botánicos	13
Diferentes géneros de la Subtribu Espeletiinae	24
Especies de frailejón que crecen en Venezuela	29
<i>Género Carramboia</i>	30
<i>Género Coespeletia</i>	31
<i>Género Espeletia</i>	35
<i>Género Espeletiopsis</i>	38
<i>Género Libanothamus</i>	40
<i>Género Ruilopezia</i>	45
<i>Género Tamania</i>	50
Relaciones filogenéticas en el complejo espeletia	51
La química del frailejón	53
Aceites esenciales de los frailejones	63
Esteres del ácido kaurénico con azúcares	67
Estudios sintéticos de reordenamiento sobre derivados de los ácidos kaurénico, isokaurénico y grandiflorénico	69
Usos del frailejón en la medicina popular	73
Estudios sobre la actividad biológica del ácido kaurénico y sus derivados	75
Efecto anti-inflamatorio y anti-pirético del ácido kaurénico	77
Ácido 15-oxo-kaurénico y su efecto inductor de apoptosis en las células epiteliales del carcinoma prostático	79
Hidroxilación alílica del ácido kaurénico	81
Actividad antimalárica de algunos derivados kaurénicos	83
Referencias bibliográficas	87
El autor	101

INTRODUCCIÓN

El frailejón es una planta típica de los páramos andinos de Venezuela, Colombia y Norte de Ecuador, que ha sido objeto de estudio por numerosos botánicos. A lo largo de dos siglos se han descubierto y descrito más de 120 especies de frailejón, conocidas botánicamente como Espeletias, nombre genérico que les fue asignado por Celestino Mutis, sacerdote y botánico español radicado en Colombia. Humboldt obtuvo de Mutis información sobre tres especies de frailejón y las incluyó en su publicación *Voyage aux Region Equinoetials du Nouveau Continent* (París, 1808). A partir de esa fecha numerosos botánicos, biólogos y ecólogos se han ocupado del tema, razón por la cual se tiene actualmente un conocimiento muy amplio de su diversidad, estructura, fisiología y posible origen, así como del ámbito geográfico en que se desarrollan. Sin duda alguna la información más completa y actualizada de las Espeletias se encuentra en el libro de Cuatrecasas, "Estudio Sistemático de la Subtribu Espeletiinae" publicado en el año 2013.

La presente monografía no pretende aportar nuevos conocimientos, su objetivo es ofrecer a las personas interesadas información sobre estas hermosas plantas y las posibilidades que ofrecen las sustancias químicas que contienen. Para la gran mayoría de los venezolanos el frailejón es la *Espeletia schultzii*, especie muy extendida a lo largo de algunas carreteras que atraviesan el páramo, no tienen la menor idea de que existen más de ciento veinte especies cuya estructura puede variar desde pequeñas plantas hasta árboles de diez metros de altura. Es conveniente que muchas personas conozcan, no solo su diversidad, sino también el importante papel ecológico que desempeñan, ya que los frailejonales son el reservorio hídrico de la región andina.

En 1962 ingresé a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela) como miembro del Instituto de Investigaciones. Me dediqué al estudio de plantas de la región, con el objeto de aislar nuevas sustancias que tuvieran aplicaciones médicas. El frailejón fue un tema favorito. De su resina se aislaron sustancias con propiedades biológicas interesantes. Además algunas de estas sustancias se modificaron químicamente para obtener productos medicamentosos, resultados que fueron publicados en revistas especializadas. Considerando que a este tipo de trabajo he dedicado mi vida profesional, decidí incluir en esta monografía, además de los aspectos botánicos y geográficos, aspectos químicos y medicinales. En la tarea de recolectar frailejones tuve ocasión de conocer muchos páramos venezolanos, lamentablemente no he tenido ocasión de visitar los páramos de Colombia. Es por esa razón que esta monografía trata únicamente de los frailejones venezolanos.

ANTECEDENTES GEOGRÁFICOS Y BOTÁNICOS

Las plantas pertenecientes a la subtribu Espeletiinae (Asteraceae), conocidas popularmente bajo el nombre de frailejón, son características de los Andes de Colombia, Ecuador y Venezuela. Esta vegetación endémica crece en una región natural conocida como páramo que existe discontinuamente desde los 8° de latitud Sur hasta los 11° de latitud Norte, es decir desde la región Norte del Perú, conocida como Jalca, hasta la Sierra Nevada de Santa Marta en Colombia (1) De Este a Oeste existen páramos desde la Cordillera de Mérida hasta la cordillera Occidental de Colombia. Aunque no está propiamente en la cordillera de los Andes, existe también una zona caracterizada como páramo en la cordillera de Talamanca de Costa Rica (Figura 1).

Los páramos empiezan donde terminan los bosques y se extienden por encima de los 3000 metros hasta el límite inferior de las nieves, que se encuentra entre los 4.500 y 4800 metros (2). A pesar de cubrir solamente una pequeña área del territorio de los países antes mencionados, los páramos tienen una flora sumamente rica y poseen numerosas especies endémicas. Un ejemplo es el frailejón, con su típica forma de roseta monocaule (3). Los páramos andinos se caracterizan por estar sujetos a extremas variaciones diarias de temperatura, tan extremas que su clima ha sido descrito como “verano todos los días, invierno todas las noches” (4).

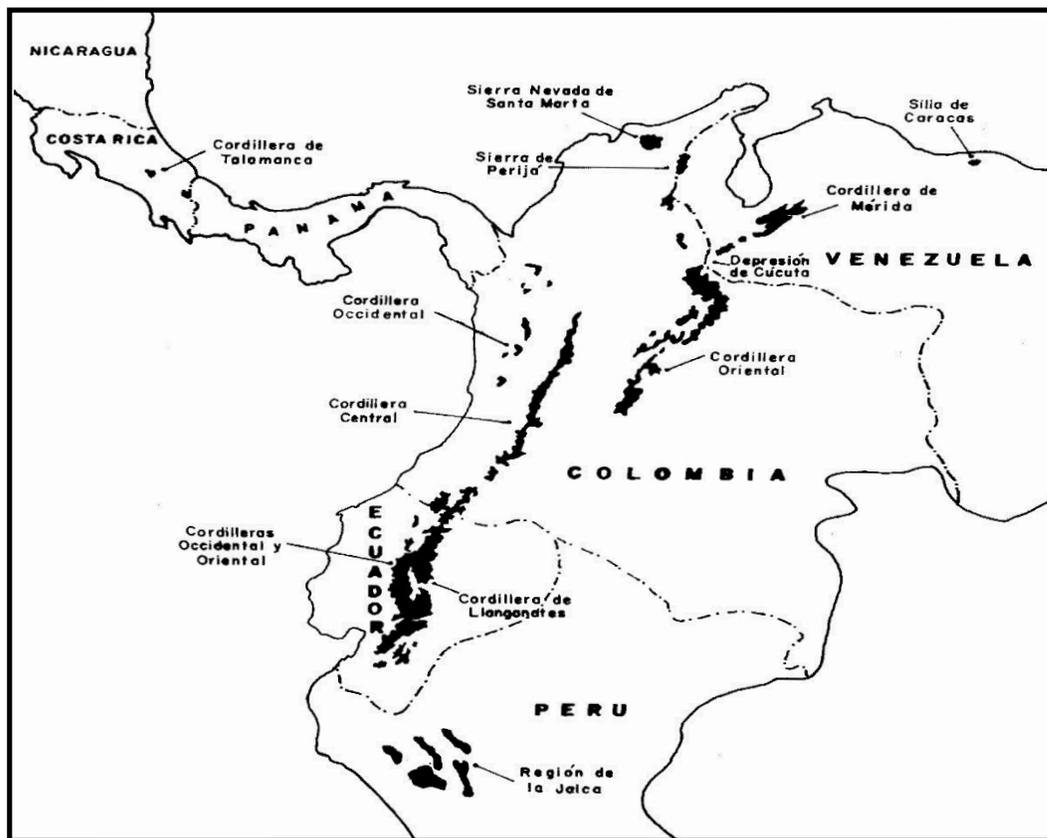


Figura 1. Zonas de la cordillera de Los Andes ubicadas en Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú, donde existen páramos. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, a partir de la cartografía del Instituto de Geografía de la Universidad de Los Andes.

En Venezuela los páramos están sujetos a la influencia de los vientos alisios y poseen condiciones climáticas variadas, algunos son húmedos y otros relativamente secos. En Colombia y Ecuador los páramos son regiones húmedas y nubladas, en cambio las altiplanicies de Perú y Bolivia, conocidas como “Puna”, tienen cielos despejados y poseen una estación seca definida.

Los españoles le dieron el nombre de páramo a estas regiones de alta montaña tropical por las similitudes que presentan sus paisajes con los páramos que existen en el norte de la meseta ibérica. No se sabe que nombre le daban al frailejón las comunidades indígenas, pero según la tradición, este nombre le fue dado por los soldados de Sebastián de Benalcázar, cuando en su avance hacia el Norte, se encontraron a su paso por el páramo de El Ángel con los rosetales de *Espeletia pycnophylla*, que entre la neblina, les parecieron unos frailes gigantescos.

Humboldt y Bonpland publicaron en 1808 (5) una descripción de tres especies de frailejón que habían recolectado en el área de Bogotá en 1801 y las agruparon bajo el nombre genérico de *Espeletia*. Este género había sido creado por Mutis, quien lo había dedicado a José de Ezpeleta, Virrey del Nuevo Reino de Granada en el período 1789-1796 (6).

José Celestino Mutis (7), médico gaditano, hombre de ideas modernas alejadas del oscurantismo vigente en la España del siglo XVIII, llegó a Cartagena de Indias como médico del Virrey Pedro Messia de la Cerda en 1760. Mutis se dedicó inmediatamente a la práctica de la medicina y al estudio de los recursos naturales, ya que el principal interés de sus observaciones botánicas era encontrar nuevas especies de valor comercial que contribuyeran al progreso de España y sus colonias. En 1772 el arzobispo- virrey Antonio Caballero y Góngora nombró a Mutis como coordinador de la Expedición Botánica, nombramiento que fue ratificado por el Rey Carlos III mediante cédula real expedida el año 1783. A partir de ese momento Mutis realizó una extraordinaria labor científica recolectando y catalogando nuevas especies botánicas, así como realizando un inventario de las riquezas naturales de Nueva Granada, actualmente la República de Colombia. Desde su llegada al Nuevo Mundo Mutis mantuvo correspondencia con Linneo.

La relación epistolar con el sabio sueco le fue sumamente útil y estimulante a Mutis, quien adoptó la nomenclatura botánica establecida por Linneo.

En 1799, Humboldt había recolectado en la Silla de Caracas un árbol resinoso llamado incienso, cuya descripción fue hecha en 1814 bajo el nombre de *Trixis nerifolia*; pero en 1856 Schultz Bipontinus lo transfirió al género *Espeletia*. En 1870, Ernst desconociendo la transferencia realizada por Schultz, creó para esta especie el género *Libanothamus*, nombre derivado de la palabra griega libanos, que significa resina y que por mucho tiempo fue considerado sinónimo de *Espeletia*.

En 1964 se conocía la existencia de 45 especies venezolanas (8) y en 1969 el número de especies conocidas era de 91. Fue a partir de ese año que Don José Cuatrecasas realizó una serie de recolecciones en los páramos de Colombia que fueron complementadas en 1970 y 1973 con viajes realizados a los Andes venezolanos, en colaboración con Luis Ruíz Terán y Manuel López Figueiras, profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela), que permitieron identificar 33 nuevas especies.

En estos viajes pudo Cuatrecasas observar las formas de crecimiento y otras características vegetativas de los frailejones, que no son fáciles de apreciar en los herbarios. En base a estas observaciones y a su conocimiento de todas las especies de frailejón conocidas hasta el momento, Cuatrecasas propuso separarlas en los géneros *Carramboa*, *Coespeletia*, *Espeletia*, *Espeletiopsis*, *Libanothamus*, *Ruilopezia* y *Tamania*. Además, observando que las especies pertenecientes a estos nuevos géneros poseen en sus flores y frutos características comunes y que todas tienen 19 cromosomas, consideró que constituían una unidad taxonómica superior y por consiguiente las agrupó bajo la subtribu Espeletiinae (9).

Posteriormente, un octavo género, *Paramiflos*, fue también reconocido (10). La transferencia del género *Espeletia* a la subtribu Espeletiinae (Heliantaeae) fue sustentada por Robinson (11). Sin embargo estudios recientes realizados por Rauscher (12), mediante secuenciación del ADN de ribosomas del núcleo de varias especies de frailejón y comparación de estos datos con los obtenidos de especies pertenecientes a los géneros *Ichthyothere*, *Smallanthus* y *Rumfordia* de la subtribu Melampodiinae, no apoyan la división en ocho géneros del “Complejo

Espeletia”, como lo designa Rauscher. De todas maneras Rauscher reconoce en su disertación doctoral la necesidad de realizar estudios moleculares más amplios y disponer de datos morfológicos más detallados. Previamente Hoffman había clasificado al género *Espeletia* dentro de la subtribu Melampodiinae. La clasificación de Hoffman fue mantenida por Smith y Koch (13) así como por Stuessy (14). Como resultado de sus estudios a nivel molecular Rauscher opina que *Ichthyothere* es probablemente el género más cercano al complejo Espeletia (15).

En la actualidad los páramos son regiones discontinuas rodeadas de bosques tropicales, como si fueran islas en el mar, pero en los periodos glaciales el límite inferior de las nieves descendió probablemente hasta los 2500 metros (16), lo que permitió que la mayoría de los páramos estuvieran interconectados entre sí. Según Van der Hammen (17), hubo durante el Pleistoceno y Holoceno numerosas variaciones climáticas que impulsaron cambios en la extensión de los páramos y consecuentemente cambios en la vegetación. Durante los periodos fríos los páramos estuvieron interconectados, lo que permitió que las especies de frailejón invadieran nuevos territorios, en cambio en los periodos interglaciares, los páramos volvieron a quedar aislados unos de otros, como en la actualidad. Sin duda el aislamiento permitió el desarrollo de nuevas especies de frailejón a medida que estas plantas se adaptaban a las condiciones ambientales imperantes.

En la Figura 2 se presenta un croquis donde se puede observar las zonas de los estados Lara, Mérida, Táchira y Trujillo donde se encuentra la cordillera de los Andes en Venezuela y en la Figura 3 se muestra el relieve de las montañas entre los 1000 y los 4000 metros.

En el libro de Luteyn se nombran para Venezuela más de 400 páramos, pero no todos son páramos de la región andina, porque también se incluyen páramos de otras zonas montañosas de Venezuela. Además en muchos casos viene la coletilla “no es verdadero páramo”. En el cuadro 1 de este trabajo, solamente se incluyen los páramos donde se han recolectado especies de frailejón cuyas muestras testigo se conservan en el Herbario MERF (Herbario de la Facultad de

Farmacia de la Universidad de Los Andes). En este cuadro se indica si el páramo se encuentra en el Estado Mérida, Táchira o Trujillo.



Figura 2. Zonas de los estados Lara, Mérida, Táchira y Trujillo donde se encuentra la cordillera de los Andes en Venezuela. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, a partir de la cartografía del Instituto de Geografía de la Universidad de Los Andes.

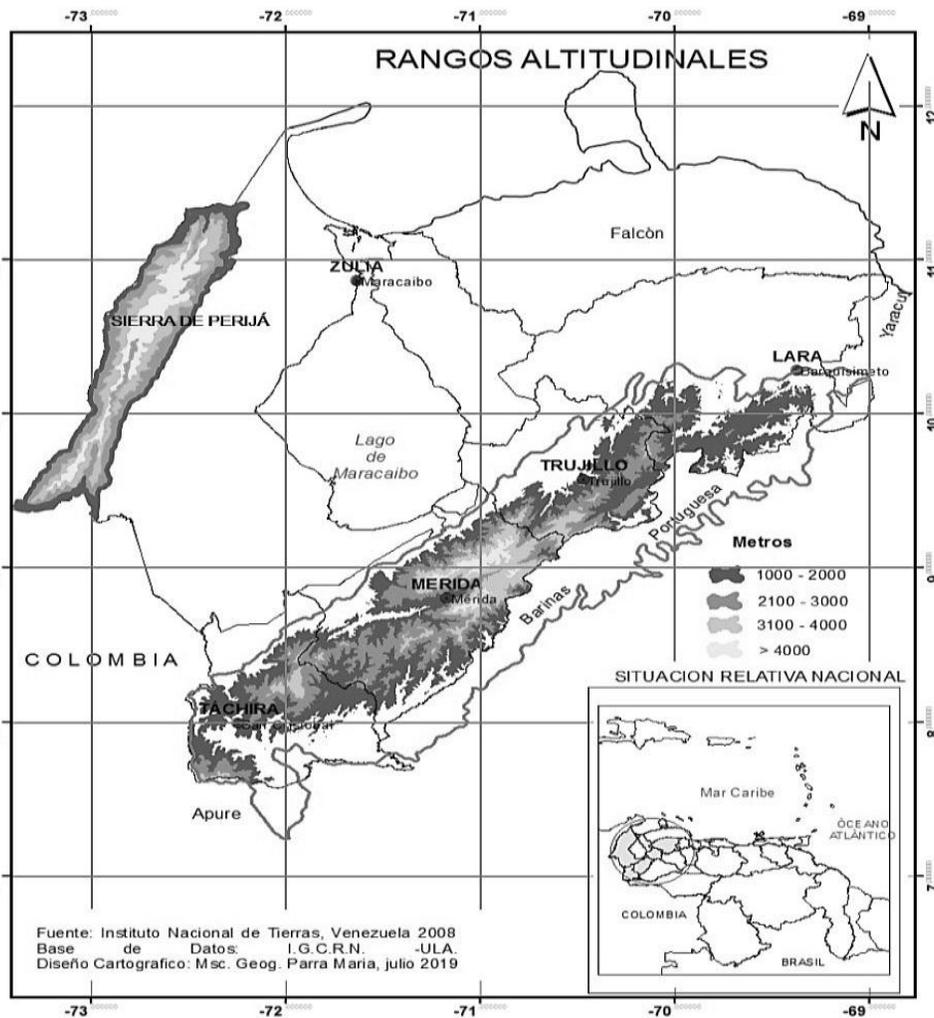


Figura 3. Relieve de las montañas entre los 1000 y los 4000 metros. Fuente. Tomado de la Sala de cartografía del Instituto de Geografía de la Universidad de Los Andes.

Cuadro 1. Páramos de los Andes venezolanos donde se han colectado frailejones y sus coordenadas geográficas

	PÁRAMO	COORDENADAS Latitud Longitud		UBICACIÓN GEOGRÁFICA
1	Acequias	8°22' N	71°14' W	Estado Mérida, Municipio Arzobispo Chacón, vertiente Sur de la Sierra Nevada.
2	El Águila	8°51' N	71°13' W	Estado Mérida, Municipio Rangel. Punto más alto en la carretera Mérida-Timotes.
3	Apartaderos	8°45' N	70°50' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, Sierra de Santo Domingo, cerca de la Laguna de Mucubaji.
4	Aricagua	8°15' N	71°13' W	Estado Mérida, Municipios Libertador y Arzobispo. Chacón, 40 km al Sur de Mérida.
5	El Batallón	8°05' N	71°55' W	Estado Táchira, Municipio Jáuregui y Uribante, colindante con el Estado Mérida.
6	El Buitre	8°51' N	70°54' W	Estado Mérida, Municipio Rangel y Justo Briceño, parte del páramo de Mucuchies).
7	Cabimbu	9°07' N	70°26' W	Estado Trujillo, Municipio Boconó, pendientes situadas al Este de la Teta de Niquitao.
8	La Cañada	9°19' N	70°20' W	Estado Trujillo, Municipio Boconó, parte del páramo La Cristalina.
9	La Carbonera	8°48' N	71°15' W	Estado Mérida, Sierra de La Culata, En la vía Mérida-La Azulita,
10	Cendé	9°34' N	70°07' W	Estado Trujillo, Municipio Carache, límites con el Estado Lara, al Sur del páramo El Jabón.
11	El Cobre	7°25' N	72°22' W	Estado Táchira, Municipio Junin, al Este del páramo de Tamá.
12	Las Coloradas	8°19' N	72°20' W	Estado Mérida, Municipio Campo Elías y Arzobispo Chacón Conectado con el páramo San José.
13	El Colorado	7°55' N	72°05' W	Estado Táchira, Municipio Jáuregui, Conectado con el páramo Zumbador.
14	Los Conejos	8°44' N	71° 17' W	Estado Mérida, Municipio Campo Elías y Andrés Bello, Sierra de la Culata.
15	La Cristalina	9°19' N	70°20' W	Estado Trujillo, Municipio Trujillo, cordillera de Trujillo.
16	El Cuspis	8°13' N	71°15' W	Estado Mérida, Municipio Campo Elías, Sector del páramo de San José.
17	Don Pedro	8°21' N	71°04' W	Estado Mérida, Municipio Campo Elías y Arzobispo Chacón Conectado con el páramo San José.
18	Guaimaral	8°02' N	71° 32' W	Estado Mérida, Municipio Arzobispo Chacón
19	Guaramacal	9°12' N	70°13' W	Estado Trujillo, Municipio Boconó, pequeño subpáramo 6 km al Sureste de Boconó
20	Guirigay	8°56' N	70°30' W	Estado Trujillo, Municipio Boconó, en los límites con el Estado Barinas.
21	Los Granates	8°47' N	70°41' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, Sierra de Santo Domingo,
22	Humocaro	9°19' N	70°20' W	Estado Trujillo, en el límite con el Estado Lara, 15 km al Este de Carache5
23	Pico de Horma	8°03' N	71°35' W	Estados Mérida (Municipio Rivas Dávila) y Táchira (Municipio Uribante),
24	El Jabón	9°34' N	70°07' W	Estado Trujillo, Municipio Carache, Cordillera de Trujillo, límites con el Estado Lara, conectado con el páramo El Turmal.
25	Laguna Brava	8°22' N	71°14' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, Sierra de Santo Domingo, parte del páramo de Los Granates.
26	Laguna Negra	8°47' N	70°48' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, Sierra de Santo Domingo, próximo a los páramos de Apartaderos y Mucubaji.
27	Las Mesitas	9°05' N	70°25' W	Estado Trujillo, Municipio Urdaneta, cerca de Niquitao.
28	Mijará	8° 05' N	71°23' W	Estado Mérida, Municipio Arzobispo Chacón, al Norte de la población de Chacantá.
29	Mocaz	8°30' N	71°15' W	Estado Mérida, Municipio, Sierra Nevada de Mérida, próximo al pico El León
30	El Molino	8°15' N	71°33' W	Estado Mérida, Municipio Arz. Chacón y Campo Elías, al Sur de la población de Chiguará.
31	El Morro	8°33' N	71°12' W	Estado Mérida, Municipio Libertador y Campo Elías.
32	Motumbo	8°58' N	70°32' W	Estado Mérida, Municipio Libertador y Campo Elías, Sierra Nevada de Mérida, al Sureste de Ejido.
33	Mucubaji	8°47' N	70°48' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, Sierra de Santo Domingo, unos 12 km al norte de Mucuchies.
34	Mucuchies	8°52' N	70°49' W	Estado Mérida, Municipio Miranda y Rangel, zona de enlace de la Sierra de la Culata y la Sierra Nevada de Mérida.
35	Mucuñuque	8°46' N	70°48' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, sierra de Santo Domingo
36	Mucurubá	8°43' N	71° 01' W	Estado Mérida, Municipio Libertador, Sierra de La Culata
37	Mucutuy	8°17' N	71°15' W	Estado Mérida, Municipio Arzobispo Chacón, Sur de la Sierra Nevada.
38	La Nariz	9°40' N	70°07' W	Estado Trujillo, Municipio Carache, cercanías de Agua de Obispo.
39	La Negra	8°15' N	71°52' W	Estados Táchira y Mérida, entre Municipios Jáuregui y Rivas Dávila., Sierra de El Batallón.
40	Los Nepes	9°44' N	70°06' W	Estados Lara y Trujillo, Municipios Morán (Lara) y Carache.
41	Las Palmas	9°42' N	70°08' W	Estado Trujillo, Municipio Carache, Entre Humocaro y Agua de Obispo.
42	Palmira	9°01' N	70°45' W	Estado Mérida, Municipio Miranda.
43	Sierra de Perijá	-----	-----	Estado Zulia, Serranía de Valledupar, Frontera con Colombia
44	Pico Humboldt	8°34' N	70°59' W	Estado Mérida, Municipio Libertador, Sierra Nevada de Mérida.
45	Pico El Toro	8°25' N	71°06' W	Estado Mérida, Municipio Libertador, Sierra Nevada de Mérida.
46	Piedras Blancas	8°51' N	70°56' W	Estado Mérida, Municipio Justo Briceño y Miranda, contiguo al páramo Los Buitres.
47	Piñango	8°58' N	70°32' W	Estado Mérida, Municipio Justo Briceño, Sierra de La Culata
48	El Portachuelo	8°09' N	71°55' W	Estado Táchira, Municipio Jáuregui, Contiguo al páramo Zumbador.
49	Pozo Negro	8°21' N	71°16' W	Estado Mérida, Municipio Campo Elías, páramo de San José, cerca de la Piedra de Pirela.
50	Quiorá	8°09' N	71°27' W	Estado Mérida, Municipio Sucre y Campo Elías, al Sureste de Estanques
51	El Rejo	8°24' N	71°19' W	Estado Mérida, Campo Elías, 15 km al Sur del pueblo de San José.
52	El Rosal	8°20' N	71°58' W	Estado Táchira, Municipios Uribante y Jáuregui, al Sur del páramo de El Batallón.
53	Las Rosas	9°35' N	70°07' W	Estados Trujillo y Lara, Municipios Carache (Trujillo) y Morán (Lara).
54	Santo Cristo	8°37' N	70°57' W	Estado Mérida, Municipios Libertador y Rangel, Sierra Nevada de Mérida, al sur de Mucuchies, rodea la laguna de Santo Cristo.
55	Santo Domingo	8° 46' N	70° 47' W	Estado Mérida, Municipio Rangel, separa las cuencas del río Chama y del río Santo Domingo.
56	San José	8°20' N	71°16' W	Estado Mérida, Municipio Libertador y Campo Elías, Sur de la Sierra Nevada
57	Siete Lagunas	9°05' N	70°47' W	Estado Trujillo, Municipios Escuque y Valera. Al Sur de la población de La Puerta
58	Sierra Nevada	8°23' N 8°31' N	71°10' W hasta 70°50' W	Sierra al Sureste de la ciudad de Mérida donde se encuentran los picos Bolívar, Humboldt, Bonpland, Toro y León
59	Tamá	7°25' N	72°26' W	Estado Táchira, Municipio Junin, Frontera entre Colombia y Venezuela.
60	Teta de Niquitao	9°07' N	70°26' W	Estado Trujillo, Municipio Urdaneta y Boconó.
61	Tuñame	9°05' N	70°32' W	Estado Trujillo, Municipio Urdaneta y Boconó.
62	El Turmal	9°30' N	70°08' W	Estado Trujillo, Municipio Carache, contiguo al páramo de Cendé.
63	La Vagabunda	8°18' N	71°08' W	Estado Mérida, Municipio Aricagua, entre el Morro y Aricagua.
64	Valle Grande	8°40' N	71°07' W	Paramo al Norte de la ciudad de Mérida, en las estribaciones de la Sierra de la Culata.
65	Viriguaca	8°10' N	71°51' W	Estados Táchira y Mérida, Municipios Uribante y Rivas Dávila.
66	Zumbador	7°59' N	72°04' W	Estado Táchira, Municipio Jáuregui, conectado con el páramo El Colorado.

Nota. Datos sobre los Páramos de los Andes venezolanos donde se han colectado frailejones y sus coordenadas geográficas. Fuente. Elaborado con datos tomados de información escrita obtenida por los recolectores de cada uno de los especímenes, del Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

Los páramos constituyen solamente una fracción del territorio de Colombia, Ecuador y Venezuela. Los páramos más extensos son los de Colombia, que según Luteyn cubren una extensión de más de 100.000 kilómetros cuadrados. En el Ecuador hay diversas opiniones, pero la cifra más aceptada es que cubren unos 20.000 km cuadrados (1). En Venezuela cubren solamente alrededor de cinco mil kilómetros cuadrados, pero sin duda, desde el punto de vista botánico, los frailejones de Venezuela son los que poseen la mayor diversidad ya que albergan especies pertenecientes a siete de los ocho géneros que, según Cuatrecasas, constituyen la subtribu Espeletiinae. Además, Cuatrecasas opina que los frailejones se originaron en Venezuela a partir de especies leñosas que, impulsadas por el cambio climático causado por la elevación de la cordillera de los Andes, se fueron modificando para adaptarse a las nuevas condiciones ambientales

En los páramos se pueden reconocer tres zonas dependiendo de su altitud, tipo de suelos, condiciones climáticas y consecuentemente tipo de vegetación. La zona de menor altitud sobre el nivel del mar es el “subpáramo”, que se extiende desde la difusa frontera donde termina la selva tropical o selva nublada como se denomina en Venezuela, que según condiciones locales puede encontrarse a una altura de 2500 a 3000 metros, hasta una altitud de unos 3.500 metros donde empieza el páramo propiamente dicho. En esta zona crecen en forma aislada o formando pequeños bosques, los frailejones leñosos muy ramificados que pertenecen al género *Libanothamus*.

El páramo propiamente dicho se extiende desde los 3500 metros hasta los 4.200-4300 metros de altitud. Esta es la zona donde se desarrollan los frailejones en forma de rosetas caulescentes, generalmente coronadas por un penacho de hojas y tallos florales, pertenecientes a los géneros *Espeletia*, *Espeletopsis*, y *Ruilopezia*.

Por encima del páramo propiamente dicho se encuentra el “superpáramo” que se extiende hasta el límite de las nieves. Esta es una zona sometida a extremas variaciones de temperatura y pobre en recursos, que ha sido colonizada preferencialmente por las gigantes rosetas policárpicas pertenecientes al género *Coespeletia*. No cabe duda que los páramos han estado sometidos a la acción del hombre con fines agrícolas y agropecuarios, actividades que han afectado principalmente las zonas del subpáramo. Los páramos, gracias a las características de su vegetación, fruto de miles de años de adaptación a un ambiente pobre en recursos, como es el caso de los frailejones, han desarrollado la capacidad de retener el agua, lo que los convierte en una importante reserva hídrica para la zona alto andina, donde se encuentra el origen de muchos ríos.

En la actualidad el calentamiento global es una nueva amenaza que puede afectar seriamente la extensión y diversidad de los páramos. Se calcula que para fines de siglo habrá un aumento de temperatura de 2 a 4 grados centígrados, lo que afectaría principalmente al superpáramo, debido al desplazamiento hacia mayor altitud de sus límites actuales (18).

DIFERENTES GÉNEROS DE LA SUBTRIBU ESPELETIINAE

Como se ha mencionado anteriormente, Cuatrecasas reconoció ocho géneros en la Subtribu Espeletiinae. Tres géneros de especies arbóreas y cinco géneros de especies que poseen una morfología muy especial que ha recibido el nombre de “caulirosula” (9). Las especies arbóreas pertenecen a los géneros *Carramboa*, *Libanothamus* y *Tamania*. Las especies tipo caulirosula pertenecen a los géneros *Espeletia*, *Espeletiopsis*, *Coespeletia*, *Paramiflos* y *Ruilopezia*. En su publicación inicial realizada en 1976, Cuatrecasas reconoció solamente siete géneros, sin embargo en 1995 reconoció un octavo género, el género *Paramiflos*, conformado por una sola especie, que crece únicamente en Colombia.

En la Figura 4 se muestran fotografías de dos especies arbóreas (*Libanothamus nerifolius* y *Carramboa badilloii*) y dos especies herbáceas (*Ruilopezia lindeni* y *Espeletiopsis angustifolia*), que crecen en el Estado Mérida, que probablemente es la zona de los Andes donde se encuentra la mayor diversidad de especies de frailejón.

Es interesante anotar que hay especies de *Espeletia*, *Espeletiopsis* y *Libanothamus* tanto en Colombia como en Venezuela. Hasta hace poco tiempo se creía que no existían especies de *Coespeletia* y *Ruilopezia* en Colombia. Sin embargo hace poco fue reportada la existencia de *Ruilopezia cardonae* en el Páramo de Tamá (19), en el lado colombiano del cañón del río Oirá, especie que también crece en el lado venezolano de la frontera y que había sido reportada previamente por Cuatrecasas en 1946 como *Espeletia cardonae* en la Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas. Hasta el momento *R. cardonae* es la única especie de *Ruilopezia* que ha sido encontrada en Colombia, justo en la frontera colombo-venezolana. Por otra parte, S. Díaz y Rodríguez.-Cabeza (20)

reconocieron como perteneciente al género *Coespeletia* una especie que previamente ellos habían identificado como *Espeletiopsis laxiflora*. Exceptuando estos dos casos todas las especies de *Coespeletia* y *Ruilopezia* son nativas de Venezuela. Hasta el momento no se ha encontrado en Colombia ninguna especie de *Carramboa*. Es posible que las especies de estos tres géneros surgieran en una época tardía, cuando las condiciones climáticas no eran favorables para cruzar la depresión de Cúcuta, que es una barrera geográfica que interrumpe la continuidad de los páramos colombo-venezolanos. Algunas especies se encuentran tanto en Colombia como en Venezuela. Es el caso de *Espeletia brassicoidea*, *Espeletia perijaensis*, *Espeletiopsis purpurascens* y *Tamania chardonii*. La *Espeletia pycnophylla* se encuentra en la zona limítrofe del Sur de Colombia y Norte de Ecuador. El más austral de los frailejones es la *Espeletia pycnophylla* subespecie *llanganates*, que precisamente se encuentra en la región central de Ecuador en la cordillera de Llanganates.



Libanothamus nerifolius
(B.ex H)Ernst



Carramboa badilloi (Cuatr)Cuatr.



Ruilopezia lindeni (Sch.
Bip.Wedd) Cuatr.



Espeletopsis angustifolia Cuatr.

Figura 4. Especies arbóreas (*Libanothamus nerifolius* y *Carramboa badilloi*) y dos especies herbáceas (*Ruilopezia lindeni* y *Espeletopsis angustifolia*), que crecen en el Estado Mérida. Fuente. Fotografías tomadas por el autor, Alfredo Usubillaga.

Existen numerosas subespecies de frailejón, por ejemplo se conocen de *E. pycnophylla* las subespecies *angelensis*, *pycnophylla* y *llanganates*, así como las variedades *galerana* y *lacinulata*. Si se toman en cuenta todas las subespecies y variedades existentes hay más de 200 frailejones. La situación se complica por la existencia de híbridos. En muchos páramos coexisten varias especies de frailejón y si la época de floración coincide, las condiciones son favorables para la

hibridización, proceso que probablemente ha contribuido a la formación de nuevas especies. Por ejemplo Cuatrecasas considera que la *Espeletia algodonosa* es un híbrido entre *Espeletia schultzii* y *Espeletia nana*. En el páramo de Piedras Blancas se encuentran en simpatria *Coespeletia moritziana*, *Coespeletia timotensis*, *Coespeletia spicata*, *Espeletia batata*, *Espeletia semiglobulata* y *Espeletia schultzii*. Es muy fácil distinguir los híbridos entre *Coespeletia moritziana* y *Espeletia schultzii*. *Coespeletia moritziana* tiene solamente una cabezuela de 4-5 cm. de diámetro y color rojizo al final de cada tallo floral. En cambio *Espeletia schultzii* posee inflorescencias corimboso-paniculadas con cabezuelas intensamente amarillas de 2-2,5 cm. de diámetro. Los híbridos poseen varias cabezuelas en cada tallo floral y éstas son de tamaño y color intermedios. También se muestran fotografías de la *Coespeletia spicata* y *Coespeletia timotensis*, dos especies de gran tamaño, especialmente adaptadas para sobrevivir en la zona más alta del páramo.

ESPECIES DE FRAILEJÓN QUE CRECEN EN VENEZUELA

Como se ha mencionado anteriormente en Venezuela crecen especies de frailejón pertenecientes a siete de los ocho géneros que constituyen la Subtribu Espeletiinae. Sin tomar en cuenta las variedades y los híbridos hasta el momento se han encontrado 64 especies de frailejón: cuatro especies de *Carramboa*, seis de *Coespeletia*, catorce de *Espeletia*, cuatro de *Espeletiopsis*, once de *Libanothamus*, veinticuatro de *Ruilopezia* y una *Tamania*, ya que solamente existe una especie de este género.

A continuación se nombrará las especies pertenecientes a cada género, así como los páramos donde se encuentran. Se hará una breve descripción de las especies más relevantes de cada género, se presentará imágenes de algunas especies y dibujos de otras especies, resaltando detalles de hojas y flores. Finalmente se hará un breve análisis crítico de la importancia que la ubicación geográfica ciertas especies y géneros pudiera tener en la filogenia del complejo “*Espeletia*”. En la bibliografía se incluye la publicación original donde se describe cada una de las especies venezolanas. Hay que recordar que en 1976 Cuatrecasas creó la Subtribu Espeletiinae y designó nuevos nombres (binomios) a 50 de las 64 especies venezolanas, quedando en el género original de *Espeletia* solamente 14 especies. Pero en su publicación “A new subtribe in the Helianthae” Cuatrecasas solamente da la clave de la nueva clasificación y describe las características de los siete géneros (9), nombra las especies que pertenecen a cada uno, pero no describe cada especie. Simplemente menciona el nombre que tenía anteriormente y los datos bibliográficos correspondientes.

GÉNERO CARRAMBOA

Las especies de frailejón pertenecientes al género *Carramboa* son árboles que pueden llegar a alcanzar una altura de 15 m, profusamente ramificados, que crecen en zonas donde la selva nublada limita con el subpáramo. Estos árboles poseen hojas grandes, alternas, ovadas y pubescentes que pueden llegar a tener 50 cm de largo y 30 cm de ancho, con el nervio central muy pronunciado por la cara inferior. Las inflorescencias son panículas corimbiformes heterógamas. Estos árboles solamente crecen en Venezuela donde existen cuatro especies: *Carramboa badilloi*(21), *Carramboa rodriguezii*(22), *Carramboa trujillensis* (23) y *Carramboa wurdackii*, especie que está descrita en el libro de Cuatrecasas “A Systematic Study of the Subtribe Espeletiinae: Heliantheae” (24).

Hace algún tiempo se consideraba que *Carramboa pittieri* y *Carramboa littlei* eran otras dos especies de este género, pero en la actualidad se considera que son variedades de *Carramboa badilloi*, que es la más extendida de las cuatro especies de *Carramboa*, ya que crece en los páramos de Aricagua, El Batallón, El Buitre, la Carbonera, las Coloradas, Don Pedro, Mijará, el Molino, Mucutuy, Pico de Horma, el Portachuelo, Quirorá y San José, que son páramos que se encuentran en la zona occidental del Estado Mérida y en el Estado Táchira. *Carramboa rodriguezii* crece únicamente en los páramos Las Coloradas, Mucutuy y Turmal, que también se encuentran en la zona occidental de los Andes Venezolanos. Estos páramos están muy alejados de la frontera con Colombia, lo que justifica por qué especies del género *Carramboa* no crecen en el vecino país.

Carramboa trujillensis ha sido encontrada en La Cristalina, Guaramacal, Quirorá y Turmal que son páramos que se encuentran en la zona oriental de los Andes Venezolanos, en los Estados Trujillo y Lara. *Carramboa wurdackii* es un caso particular, ya que ha sido únicamente recolectada en la finca Florencia, ubicada en el Estado Trujillo cerca de Carache.

GÉNERO COESPELETIA

Los frailejones del género *Coespeletia* son rosetas de gran tamaño cuya anatomía y procesos vitales están especialmente adaptados para soportar las extremas condiciones climáticas del superpáramo, que generalmente cubre zonas que se extienden desde los 4.000 metros sobre el nivel del mar hasta el límite de las nieves (4.600m). En Venezuela existen seis especies de *Coespeletia*: *Coespeletia albarreguensis*(24), *Coespeletia elongata* (25), *Coespeletia moritziana* (26), *Coespeletia spicata*(27), *Coespeletia thyriformis*(28) y *Coespeletia timotensis* (29). Hasta hace poco se creía que no existían especies de este género en Colombia, pero el año 2011(20) S. Diaz y Rodrig.-Cabeza reconocieron como perteneciente al género *Coespeletia* una especie que previamente ellos habían identificado como *Espeletiopsis laxiflora*, en el páramo Las Playas del Departamento de Santander. Sin embargo parece que actualmente estos autores están reconsiderando dicha identificación. La *Coespeletia albarreguensis* no es citada por Cuatrecasas en su publicación inicial sobre la nueva Subtribu Espeletiinae (9), sino en su libro “A Systematic Study of the Subtribe Espeletiinae” (24).

C. moritziana, *C. timotensis* y *C. spicata* son las tres especies de *Coespeletia* mejor adaptadas para colonizar el superpáramo o páramo desértico, ya que crecen en zonas que cubren un rango de 4100 a 4600m de altitud en el caso de *C. moritziana*; 4000 a 4500m *C. timotensis*; y 4000 a 4300m *C. spicata*. Monasterios (30) ha publicado un estudio muy detallado sobre la estructura y metabolismo de estas tres especies, lo que les ha permitido adaptarse a las duras condiciones climáticas y pobreza de recursos del superpáramo.

La *Coespeletia moritziana* crece en zonas rocosas, en cuyas grietas suele haber agua, grietas que también pueden brindar cierta protección contra el congelamiento, lo que permite a esta especie crecer en zonas de mayor altitud. La *Coespeletia timotensis* se desarrolla en zonas con fuerte pendiente, en tanto que *Coespeletia spicata* crece en zonas relativamente planas o con pendientes suaves. Una característica de las especies de *Coespeletia* es que las flores crecen en los

tallos florales en forma alterna, a diferencia de las especies de *Espeletia* cuyas flores son siempre opuestas. La cabezuelas de las flores de *Coespeletia moritziana* son grandes, 4-6 cm de diámetro y péndulas. Las de *Coespeletia timotensis* tienen unos 4 cm de diámetro y las de *Coespeletia spicata* unos 2.5 cm. La figura 5 muestra una fotografía de la *Coespeletia timotensis* y la figura 6 de la *Coespeletia spicata*.

Las *Coespeletias* son plantas policárpicas, es decir que florecen y continúan creciendo, razón por la cual pueden vivir hasta 150 años. Tienen un solo tronco no ramificado que suele alcanzar una altura de más de dos metros, como es el caso de *Coespeletia timotensis*. El tronco de esta especie, que se muestra en la figura 5, está protegido contra el congelamiento por una gruesa capa de hojas marchitas. En la parte más alta, alejada del suelo muchas veces congelado, crecen las hojas y los tallos florales. Esta arquitectura anatómica es una admirable adaptación a las extremas condiciones ambientales de la alta montaña, que ha permitido a estas plantas sobrevivir y prosperar en un territorio que muy pocas plantas hubieran podido colonizar. La *Coespeletia spicata* tiene una forma parecida a la *Coespeletia timotensis* aunque no alcanza a tener su misma altura.



Figura 5. *Coespeletia timotensis*, páramo de Piedras Blancas. *Fuente.* Fotografía tomada por el autor, Alfredo Usubillaga.

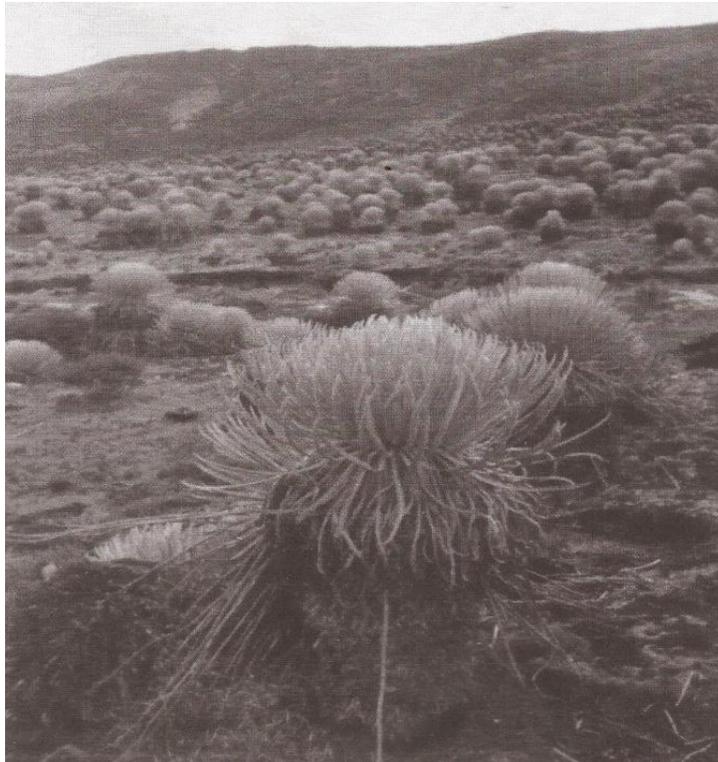


Figura 6. *Coespeletia spicata*. Fuente. Fotografía tomada por el autor, Alfredo Usubillaga.

La *Coespeletia elongata* tiene tallos florales más largos que las hojas, las cabezuelas de las flores son pequeñas (1.5 cm de diámetro) y sésiles. *Coespeletia thyriformis* tiene tallos florales de 50 a 70 cm de largo y las cabezuelas de las flores son pequeñas (1 a 1,2 cm de diámetro) y sésiles. *Coespeletia albarreguensis* está descrita en el libro de Cuatrecasas, “A Systematic Study of the Espeletiinae Subtribe, Helianthae (24)

Cuadro 2. Páramos donde se encuentran las especies de *Coespeletia* en los Andes venezolanos

	ESPECIE	PARAMO
1	<i>CE albaraguensis</i>	Páramos del Estado Táchira que bordean páramos del Estado Mérida
2	<i>CE elongata</i>	Los Conejos, Mucurubá, Palmira, Piñango
3	<i>CE moritziana</i>	Los Conejos, Los Granates, Pico Humboldt, Mucuchies, Mucuñuque, Piedras Blancas, Sierra Nevada, Pico El Toro.
4	<i>CE spicata</i>	Apartaderos, Los Conejos, Mucuchies, Mucurubá, Piedras Blancas, Piñango, Santo Cristo, Santo Domingo, Sierra Nevada.
5	<i>CE timotensis</i>	Apartaderos, Los Conejos, Mucuchies, Piedras Blancas, Piñango, Santo Domingo.
6	<i>CE thyriformis</i>	La Negra, El Rosal.

Fuente. Elaborado con datos tomados de información escrita obtenida por los recolectores de cada uno de los especímenes, del Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

Al analizar la ubicación geográfica de los páramos donde crecen las *Coespeletia*, se observa que prácticamente todas crecen en páramos del Estado Mérida, la única excepción es la *Coespeletia thyriformis* que ha sido recolectada en el Estado Táchira, en el páramo El Rosal, que es contiguo al páramo de El Batallón y por consiguiente muy lejos de la frontera con Colombia. Tomando en consideración la dificultad que tienen las Espeletiinae para su dispersión, es curioso que exista una especie de *Coespeletia* en el Departamento de Santander de Colombia.

GÉNERO ESPELETIA

En Venezuela existen catorce especies de frailejón pertenecientes a este género: *Espeletia Aristeguietana* (31), *Espeletia batata*,(32), *Espeletia brasicoidea* (33), *Espeletia cuniculorum* (34), *Espeletia marthae* (35), *Espeletia nana* (36), *Espeletia perijaensis* (37) *Espeletia schultzii* (38), *Espeletia semiglobulata* (39), *Espeletia steyermarkii* (40), *Espeletia tenore* (41), *Espeletia tilletii* (42) *Espeletia ulotricka* (43) y *Espeletia weddelli* (44). En cambio en Colombia hay 71 especies de *Espeletia*. Hay dos especies que existen tanto en Colombia como en Venezuela, que

son la *Espeletia brasicoidea*, que se encuentra en el páramo de Tamá y la *Espeletia perijaensis*, que obviamente se encuentra en la Sierra de Perijá, tanto del lado colombiano como del lado venezolano.

Las especies pertenecientes al género *Espeletia* son plantas acaulescentes, es decir que no tienen tronco, o lo tienen muy corto, coronadas por una roseta de hojas y tallos florales. Las hojas y flores son opuestas. Las inflorescencias pueden ser cabezuelas solitarias o dispuestas en racimos corimbo-paniculados. Algunas especies son muy pequeñas, prácticamente enanas, que los campesinos denominan chijí. A este grupo pertenecen *Espeletia batata*, *Espeletia marthae*, *Espeletia nana*, *Espeletia tenore* y *Espeletia weddelli*. La *Espeletia batata* es un caso especial. Es una especie cuyas raíces tienen un engrosamiento en forma de tubérculo que los campesinos utilizan para preparar el “jarabe de frailejón”, bebedizo utilizado para tratar el asma.

Al observar el cuadro 3 se llega inmediatamente a la conclusión de que la *Espeletia schultzi* es la especie que tiene la mayor dispersión, prácticamente se encuentra en todos los páramos de los Estados Trujillo y Mérida, no ha sido encontrada en los páramos del Estado Táchira. Es tan notable la presencia de la *Espeletia schultzi*, que el color amarillo de sus flores hacen aún más visible, que para la gran mayoría de los venezolanos este frailejón, es “el frailejón”. La Figura 7 presenta una fotografía de un extenso frailejón cubierto por *Espeletia schultzi* en plena floración. Esta fotografía fue tomada en octubre, que es el momento en que esta especie alcanza su máxima floración.

Otra especie que crece en numerosos páramos es la *Espeletia batata*. Aunque en este caso es posible que la mano del hombre haya tenido algo que ver en su dispersión, ya que tengo conocimiento de que algunas personas la han cultivado para obtener las batatas con fines medicinales.



Figura 7. *Espeletia schultzii* en plena floración en el páramo de El Águila.
Fuente. Fotografía tomada por el autor, Alfredo Usubillaga.

En el cuadro 3, contiene el resumen de los páramos donde se ubican las especies de *Espeletia* en los Andes de Venezuela.

Cuadro 3. Páramos donde se encuentran especies de *Espeletia* en los Andes venezolanos

	ESPECIE	PÁRAMOS
1	<i>E.aristeguietana</i>	La Cristalina
2	<i>E.batata</i>	Los Granates, Mucuchies, Piñango
3	<i>E.cuniculorum</i>	Los Conejos.
4	<i>E.brasicoidea</i>	Tamá
5	<i>E.marthae</i>	Guirigay
6	<i>E.nana</i>	Cabimbú, Tuñame
7	<i>E.perijaensis</i>	Sierra de Perijá
8	<i>E.semiglobulata</i>	El Aguila, Mucuchies, Piedras Blancas, Piñango, Sierra Nevada.
9	<i>E.steyermarkii</i>	El Descanso, Quebrada El Reposo
10	<i>E.schultzii</i>	Acequias, El Aguila, Aricagua, Apartaderos, El Buitre, Cabimbú, Los Conejos, La Cristalina, Don Pedro, Los Granates, Guirigay, Mijará, Mucuchies, Palmira, Piedras Blancas, San José, Santo Cristo, Sierra Nevada, Siete Lagunas, Teta de Niquitao, La Vagabunda, Valle Grande.
11	<i>E.tenore</i>	Guirigay.
12	<i>E.tilletii</i>	Sierra de Perijá
13	<i>E.ulotricka</i>	Cendé, El jabón, Las Rosas
14	<i>E.weddeli</i>	Cendé, La Cristalina, Los Granates, Guirigay, El Jabón, Laguna Brava, Mucuchies, Piedras Blancas, San José, Santo Domingo, Teta de Niquitao, Tuñame.

Fuente. Elaborado con datos tomados de información escrita obtenida por los recolectores de cada uno de los especímenes, del Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

GÉNERO ESPELETIOPSIS

En Venezuela se han reconocido cuatro especies de *Espeletiopsis*: *Espeletiopsis angustifolia* (45), *Espeletiopsis meridensis* (46), *Espeletiopsis pannosa*(47) y *Espeletiopsis pozoensis*.(48). En Colombia se han identificado 18 especies de este género.

Las especies pertenecientes al género *Espeletiopsis* tienen las hojas y las inflorescencias alternas y en esto se diferencian de las *Espeletias* que las tienen opuestas. En todas las demás características anatómicas las especies pertenecientes a estos dos géneros son muy parecidas. De hecho, antes de la creación de la Subtribu Espeletinae, todas las especies actualmente identificadas como *Espeletiopsis*, estaban incluidas en el género *Espeletia*.

En la figura 8 se presenta un dibujo del tallo floral y de hojas de *Espeletiopsis pozoensis*, que es la especie más extendida de este género.

Cuadro 4. Páramos donde se encuentran especies de Espeletiopsis

	ESPECIE	PARAMO
1	<i>E. angustifolia</i>	Acequias, El Buitre, La Cristalina, Cuspis, Mijará, San José.
2	<i>E. meridensis</i>	El Batallón, La Negra
3	<i>E. pannosa</i>	Acequias, Aricagua, Los Conejos, Cuspis, Santo Cristo, Sierra Nevada.
4	<i>E. pozoensis</i>	Acequias, Los Conejos, Cuspis, Don Pedro, Mijará, Motumbo, Mucurubá, Pozo Negro, San José, Santo Cristo, Sierra Nevada.

Fuente. Elaborado con datos tomados de información escrita obtenida por los recolectores de cada uno de los especímenes, del Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).



Figura 8. Flores y hojas de *Espeletopsis pozoensis*. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, tomando como modelo los frailejones existentes en el Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

GÉNERO *LIBANOTHAMUS*

Las especies pertenecientes al género *Libanothamus* son árboles pequeños o arbustos que pueden alcanzar en algunas especies hasta una altura de 8 metros. Las especies pertenecientes al género *Libanothamus* crecen en las zonas de subpáramo generalmente formando pequeños bosques. En Venezuela se reconocen actualmente once especies: *L. arboreus* (49), *L. banksiaefolius* (50), *L. divisoriensis* (51), *L. griffinii* (52), *L. liscanoanus* (53), *L. lucidus* (54), *L. nerifolius* (55), *L. occultus* (56), *L. parvulus* (57), *L. spectabilis* (58) y *L. tamanus* (59).

Libanothamus arboreus, es un árbol pequeño que alcanza una altura de unos cuatro metros y se desarrolla en zonas de páramos que tienen una altitud de 2800 a 3300 metros sobre el nivel del mar. Es un árbol muy ramificado cuyas hojas son alternas de unos 15 a 20 cm de largo, brillantes por arriba, tomentosas por debajo. Las inflorescencias son panículas terminales, con cabezuelas de 1,5 cm de diámetro. Las flores femeninas poseen lígula y las masculinas tienen corolas tubulares.

Libanothamus banksiaefolius es un árbol pequeño de unos cuatro metros de altura, que crece en zonas de páramo que tienen una altitud entre 2800 y 3250 msnm. Posee hojas elípticas de hasta 30 cm de largo, brillantes por arriba y cubiertas de tomento blanco por debajo, con pecíolos dispuestos en forma alterna, inflorescencias corimbo-paniculadas, que contienen numerosas flores pediceladas, con cabezuelas heterógamas de 1-1,5 cm de diámetro. Las flores femeninas poseen lígulas y las masculinas tienen corolas tubulares de unos 0,5 cm de largo. *Libanothamus lucidus* es un árbol de unos tres metros de altura que crece de 3000 a 3500 msnm. Hojas alternas de unos 30 cm de longitud y 5 cm de ancho, tersas y brillantes por arriba y cubierta de tomento blanco por debajo. Inflorescencias con numerosas cabezuelas heterógamas cuyas flores femeninas dispuestas en la zona marginal poseen corolas en forma de un diminuto tubo de 1.0 mm de largo. Las numerosas flores masculinas están ubicadas en la parte central y poseen una corola en forma de tubo de 5 mm de largo. La figura 9 presenta un dibujo de un tallo floral de esta especie arbórea que crece en la sierra Nevada de Mérida. En la Aguada, estación del teleférico de Mérida existe un pequeño bosque de esta especie.

Cuadro 5. Páramos donde se encuentran las especies de *Libanothamus*

	ESPECIE	PÁRAMO
1	<i>L. arboreus</i>	Don Pedro, Los Granates, Guirigay.
2	<i>L. banksaefollius</i>	Don Pedro , Los Granates
3	<i>L. divisoriensis</i>	Sierra de Perijá
4	<i>L. griffini</i>	Guaramacal
5	<i>L. liscanoanus</i>	Cende, El Jabón
6	<i>L. lucidus</i>	Sierra Nevada, La Aguada (Estación del Teleférico de Mérida)
7	<i>L. nerifolius</i>	El Batallón, Carache, Cende, Los Colorados, Los Conejos, La Cristalina, Don Pedro, El Jabón, Guirigay, Mocas, Mucutuy, La Negra, Los Ñepes, Quirorá El Portachuelo, San José , Siete Lagunas, Sierra Nevada, El Turmal, La Vagabunda.
8	<i>L. occultus</i>	Aricagua, El Batallon, Los Conejos, Cuspis, Pico de Horma, Jajó, Laguna Brava, Mijará, El Molino, Mucurubá, Laguna Negra, Palmira, Quirorá, Santo Domingo, Santo Cristo.
9	<i>L. parvulus</i>	Cende
10	<i>L. spectabilis</i>	San José
11	<i>L. tamanus</i>	El descanso, Hoya del Rio Táchira, Tamá

Fuente. Elaborado con datos tomados de información escrita obtenida por los recolectores de cada uno de los especímenes, del Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

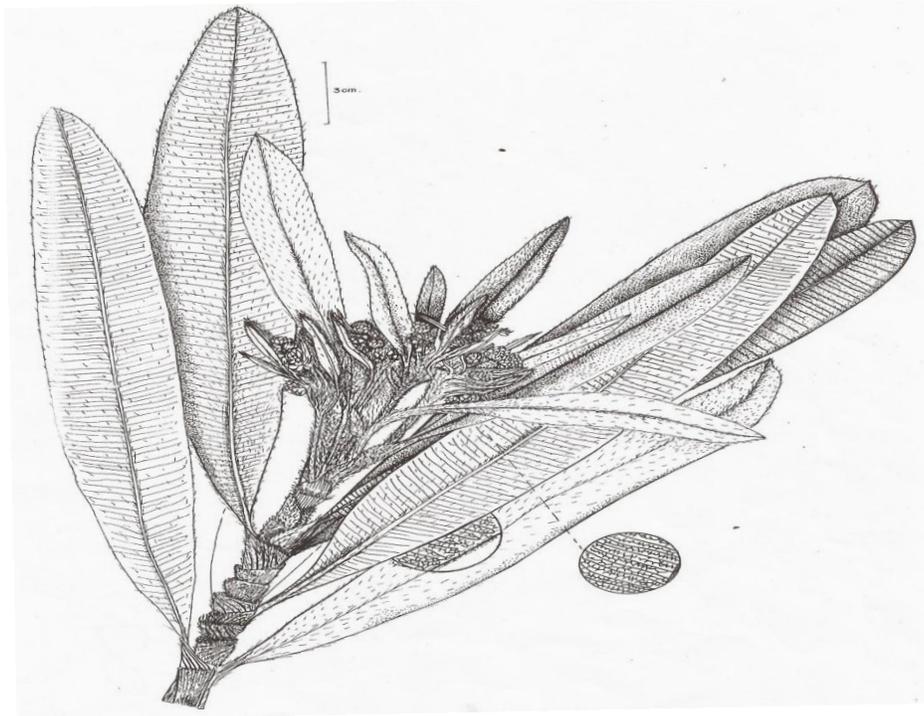


Figura 9. Flores y hojas del *Libanothamus lucidus*. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, tomando como modelo los frailejones existentes en el Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

Libanothamus nerifolius es un árbol de hasta 8 metros de alto que crece entre 2500 y 2900 msnm. Posee hojas alternas dispuestas en la copa del árbol que llegan a tener una longitud de 50 cm y un ancho de 15 cm, tersas por arriba y tomentosas por debajo. La figura 10 es un dibujo del tallo floral de esta especie. El *Libanothamus nerifolius* se ha extendido en Venezuela hasta la cordillera de la costa donde fue recolectado por Humboldt el año 1799 en la Silla de Caracas y también se encuentra en Colombia. La figura 11 muestra en cambio las inflorescencias y hojas de *Libanothamus spectabilis*.



Figura 10. Flores y hojas del *Libanothamus nerifolius*. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, tomando como modelo los frailejones existentes en el Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).



Figura 11. Flores y hojas de *Libanothamus spectabilis*. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, tomando como modelo los frailejones existentes en el Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

GÉNERO RUILOPEZIA

Las especies pertenecientes al género *Ruilopezia* son plantas monocárpicas, lo que quiere decir que mueren al florecer, condición que las diferencia de las otras especies de frailejón que son policárpicas y siguen creciendo después de cada floración. Sin embargo algunas especies de *Ruilopezia* poseen rizomas, como es el caso de *Ruilopezia atropurpurea* y a partir de los rizomas crecen nuevas rosetas

que florecen. Se supone que a partir de estas especies rizomáticas surgieron las especies verdaderamente monocárpicas. Las *Ruilopezias* se distinguen por la posición terminal de sus inflorescencias. En Venezuela se han identificado 24 especies de *Ruilopezia*; *R. atropurpurea* (60), *R. bracteosa* (61), *R. bromelioides* (62), *R. cardonae* (63), *R. coloradorum* (64), *R. cuatrecasasii* (65), *R. emmanuelis* (66), *R. figueirasii* (67), *R. floccosa* (68), *R. grisea* (69), *R. hanburyana* (70), *R. jabonensis* (71), *R. jahnii* (72), *R. josephensis* (73), *R. leucactina* (74), *R. lindenii* (75), *R. lopez-palacii* (76), *R. marcescens* (77), *R. margarita* (78), *R. paltonoides* (79), *R. ruizi* (80), *R. usubillagae* (81), *R. vergarae* (82) y *R. viridis* (83).

La *Ruilopezia cardonae* se encuentra en el páramo de Tamá, en la frontera colombo-venezolana y crece a ambos lados de la frontera. Es la única especie de *Ruilopezia* que ha sido identificada en Colombia. En la figura 12 se presenta un dibujo de flores y hojas de *Ruilopezia jahnii* y en la figura 13 se puede apreciar el dibujo de una hoja y flores de la *Ruilopezia bracteosa*.

Cuadro 6. Páramos donde se encuentran las especies de *Ruilopezia*

	ESPECIE	PARAMO
1	<i>R. atropurpurea</i>	Aricagua, El Batallon, El Buitre, Los Conejos, Don Pedro, Pico de Horma, Quirorá, La Negra, El Portachuelo, San José, Sierra Nevada.
2	<i>R. bracteosa</i>	La Cañada, La Cristalina.
3	<i>R. bromelioides</i>	Las Coloradas, El Portachuelo
4	<i>R. cardonae</i>	Tamá
5	<i>R. coloradorum</i>	Los Colorados.
6	<i>R. cuatrecasasii</i>	El Buitre, El Morro, El Portachuelo.
7	<i>R. emmanuelis</i>	Las Rosas.
8	<i>R. figuierasii</i>	Guirigay, Los Granates, Santo Domingo.
9	<i>R. floccosa</i>	Apartaderos, El Buitre, Guirigay, Mucuchies, Piñango, Teta de Niquitao, Santo Domingo.,
10	<i>R. grisea</i>	Las Palmas, Sierra Nevada.
11	<i>R. hanburyana</i>	Acequias, Aricagua, Los Conejos, El Rejo, San José, Sierra Nevada.
12	<i>R. jabonensis</i>	Los Granates, Guaramacal, El Jabón, Los Ñepes, Turmal.
13	<i>R. jahnii</i>	El Batallon, Cende, El Colorado, Pico de Horma, El Rosal.
14	<i>R. josephensis</i>	Acequias, San José.
15	<i>R. leucactina</i>	El Batallon.
16	<i>R. lindenii</i>	Acequias, Cupis, Mucutuy, Quirorá, San José.
17	<i>R. lopez-palacii</i>	Guaramacal.
18	<i>R. marcescens</i>	El Batallon, El Buitre, Las Coloradas, Mucutuy, Quirorá, San José.
19	<i>R. margarita</i>	Laguna Brava.
20	<i>R. páltonoides</i>	Cende, La Cristalina, El Jabon, Los Granates, Guaramacal, Guirigay, La Nariz, Los Ñepes, Palmira, Turmal.
21	<i>R. ruizii</i>	Las Coloradas
22	<i>R. usubillagae</i>	Aricagua.
23	<i>R. vergarae</i>	Cende, Humocaró, El Jabón, Las Palmas, Las Rosas, Turmal.
24	<i>R. viridis</i>	Cende, El Jabon, Guaramacal, Guirigay, Motumbo

Fuente. Elaborado con datos tomados de información escrita obtenida por los recolectores de cada uno de los especímenes, del Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

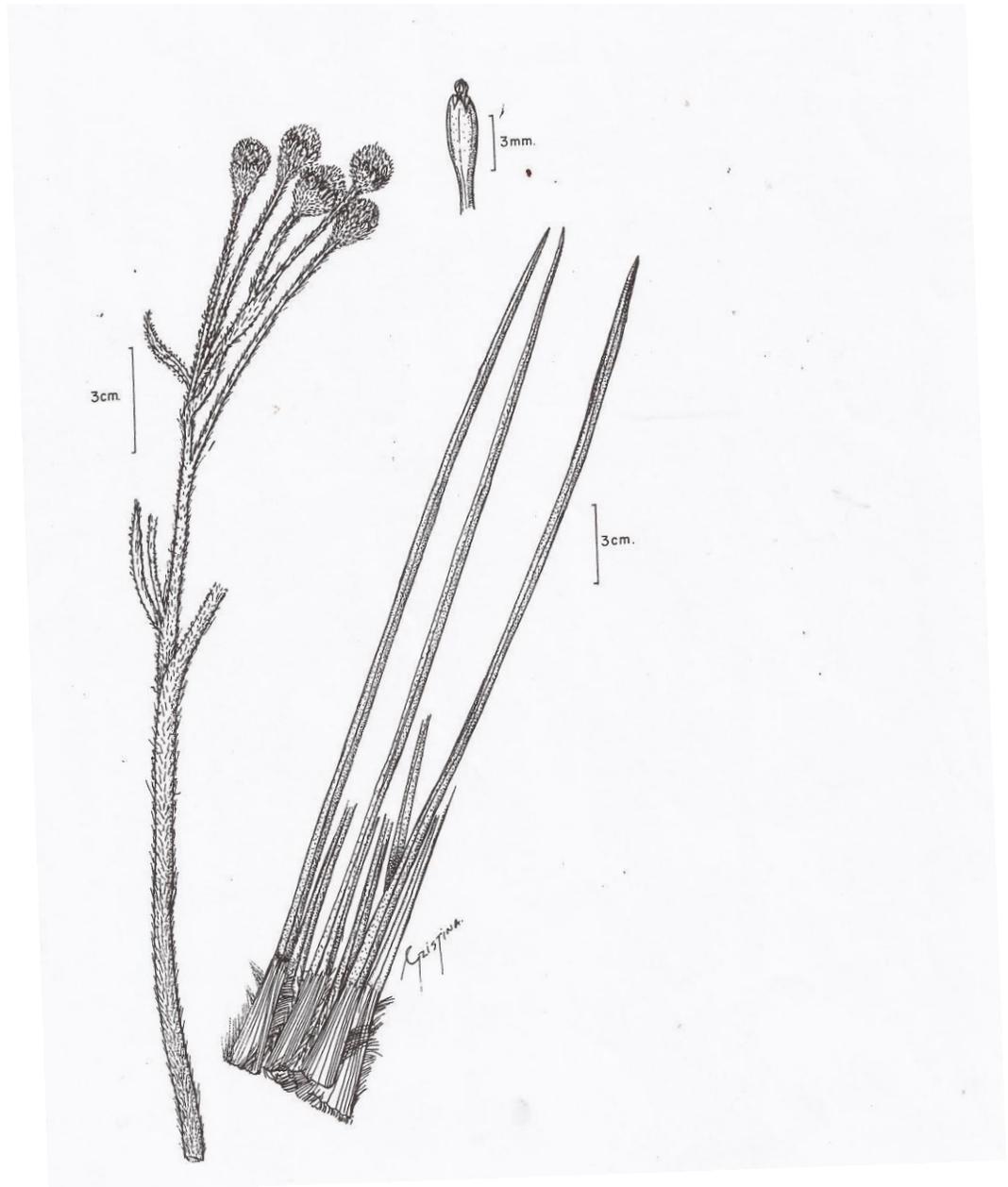


Figura 12 Flores y hojas de *Ruilopezia jahnii*. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, tomando como modelo los frailejones existentes en el Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).



Figura 13. Flores y hojas de *Ruilopezia bracteosa*. Fuente. Dibujo realizado por la T.S.U. María Cristina Avendaño, Dibujante e Ilustrador Jefe de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, tomando como modelo los frailejones existentes en el Herbario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes (MERF).

GÉNERO TAMANIA

Solamente existe una especie perteneciente a este género, *Tamania chardonii*, que crece en el páramo de Tamá que está ubicado en la frontera colombo-venezolana y por consiguiente crece tanto en Colombia como en Venezuela (84). Es un pequeño árbol sumamente ramificado en su parte superior, cuyas inflorescencias terminales son corimbo-paniculadas y poseen múltiples capítulos. Cuatrecasas considera que *Tamania chardonii* está filogenéticamente relacionada con el género *Ruilopezia*

RELACIONES FILOGENÉTICAS EN EL COMPLEJO ESPELETIA

Filogenia en biología es el estudio de las relaciones evolutivas de diferentes organismos. En el caso de los frailejones su origen y evolución es un tema que ha sido objeto de estudio por parte de muchos investigadores. Cuatrecasas (24) trata de explicar la evolución de las Espeletiinae en base a sus características morfológicas. Diazgranados y Barber (85) en base a datos del DNA y otros marcadores publicaron un estudio que sugiere la influencia de la geografía en las relaciones filogenéticas de los frailejones. Por otra parte, Padilla-Gonzalez y sus colaboradores estiman que los marcadores químicos podrían ser utilizados. A este respecto se ha encontrado que los diterpenos del grupo *ent*-kaurano son los metabolitos más comunes en la resina de los frailejones. Padilla-Gonzalez y colaboradores concluyen, luego de un análisis de los metabolitos secundarios reportados en un 30% de las especies de Espeletiinae, que existe una interesante correlación geográfica, donde se observa diferencias entre las especies colombianas y las venezolanas, donde estas últimas muestran una mayor evolución (86). La ubicación relativa de los páramos donde crecen frailejones apoya la idea de que existe una correlación geográfica en el desarrollo filogenético de los frailejones. Tal es el caso de aquellas especies pertenecientes a los géneros *Carramboa*, *Coespeletia* y *Ruilopezia* que prácticamente solamente existen en Venezuela. Las especies de los géneros *Carramboa* y *Coespeletia* se desarrollan casi exclusivamente en los páramos de Mérida y Trujillo y aunque algunas especies crecen en El Batallón y Zumbador, páramos que están en el Estado Táchira, limítrofes con el Estado Mérida, sin embargo todavía muy alejados de la frontera con Colombia. El caso de las *Ruilopezias* es diferente, son especies que están extendidas a todo lo largo de los Andes venezolanos y por supuesto si llegan a la frontera con Colombia y de

hecho *Ruilopezia cardonae* crece en el páramo de Tamá a ambos lado de la frontera. ¿Es posible que las especies de frailejón pertenecientes a estos tres géneros se hayan desarrollado a partir del final de la última glaciación? En ese caso, el límite inferior de los páramos en esta época postglaciar, no ha sido lo suficientemente bajo como para permitir a los frailejones de estos tres géneros atravesar la depresión de Cúcuta y colonizar los páramos colombianos.

Existen varias opiniones respecto a las relaciones biogenéticas entre las *Espeletiinae* y otras especies pertenecientes a la familia Helianthae. Las opiniones han ido variando a medida que se conocían nuevas especies de *Espeletiinae* y se obtenía un conocimiento más amplio sobre la diversidad de las *Asteraceae* del Nuevo Mundo. Candolle en 1836 (87) consideró que las *Espeletia* eran parte de la Subtribu *Melampodiinae*, lo que ha recibido apoyo ante la presencia de lactonas sesquiterpénicas en algunas especies colombianas de *Espeletia*, sustancias que también han sido encontradas en algunas especies de *Melampodiinae* (88).

Rauscher, en su disertación doctoral (89), luego de realizar estudios moleculares mediante extracción y secuenciación del DNA de las hojas de 66 especies de *Espeletiinae* y de compararlos con los datos obtenidos de especies afines, llega a la conclusión de que el complejo *Espeletia* está muy relacionado con el género *Ichthyothere*.

LA QUÍMICA DEL FRAILEJÓN

La primera publicación sobre los componentes de la resina de un frailejón apareció en 1968 en la *Gazzetta Chimica Italiana* (90), que describe el aislamiento del ácido 15 α -hidroxi-(-)-kaur-16-eno-19-oico (**4a**) obtenido de la *Espeletia grandiflora*, una de las tres especies colombianas descritas por Humboldt y Bonpland en 1808. Los autores le dieron a este diterpeno el nombre de ácido grandiflorólico. Poco tiempo después Brieskorn y Pohlmann (91) publicaron en *Tetrahedron Letters* un avance sobre el estudio de la resina de la *Espeletia schultzei*, donde se describe el aislamiento del ácido (-)-kaur-9(16)-dieno-19-oico (**2**), que fue denominado ácido grandiflorénico. Brieskorn y Pohlmann también aislaron de *E. schultzei* el ácido grandiflorólico y el ácido 15 α -acetoxi-ent-kaur-16-eno-19-oico (**4b**). En la Figura 14 se muestra la estructura de estos compuestos al igual que la de otras sustancias aisladas posteriormente de varias especies de frailejón.

El primer estudio fitoquímico realizado en la Universidad de los Andes sobre una especie de frailejón fue el análisis de los componentes de la resina de la *Espeletia tenore*, una especie enana proveniente del páramo de los Granates, que los habitantes del lugar llaman Chijí. De esta especie se aisló por primera vez el aldehído isokaurénico (**3a**) (92). Luego se realizaron estudios de varias especies provenientes de páramos cercanos a la ciudad de Mérida (93-96). En 1972, durante una pasantía de tres meses en la Escuela Politécnica de Quito, financiada por la Organización de los Estados Americanos, se hizo un estudio fitoquímico de un frailejón colectado en el páramo de El Angel, o sea la *Espeletia pycnophylla*, que para entonces fue clasificada como *Espeletia hartwegiana* (97). Todos estos trabajos, aunque fueron realizados con recursos técnicos muy limitados, permitieron establecer que los compuestos mayoritarios aislados de todas las especies estudiadas eran los mismos, aunque en proporciones diferentes.

Padilla Gonzalez y Asociados publicaron en el año 2017 (98) un estudio sobre la química de la subtribu Espeletiinae y la correlación que podría tener con su filogenia. En este trabajo se presenta una relación de todos los resultados publicados por varios investigadores sobre la química de aproximadamente un 30% de las especies conocidas, donde se observa que los terpenos representan más del 90% de los metabolitos secundarios que han sido identificados hasta la fecha.

En 1980 Bohlmann publicó en *Phytochemistry* tres artículos muy completos y detallados sobre los componentes químicos de varias especies de frailejón. El primero (99) es un estudio de la *Espeletia uribei*, *Espeletia weddellii*, *Coespeletia lutecens*, *Libanothamus nerifolius*, *Ruilopezia jahnii* y *Ruilopezia lindeni*. El segundo artículo es un estudio fitoquímico de cinco especies de *Libanothamus* (100). El tercero trata sobre los componentes de dos especies de frailejón pertenecientes al género *Coespeletia* y cinco al género *Espeletiopsis* (101). Estos estudios fueron realizados sobre material proveniente del herbario del Instituto Smithsonian (Washington DC).

En la figura 14 se presentan las estructuras de los diterpenos tipo *ent*-kaurano que han sido aislados de la resina de los frailejones estudiados.

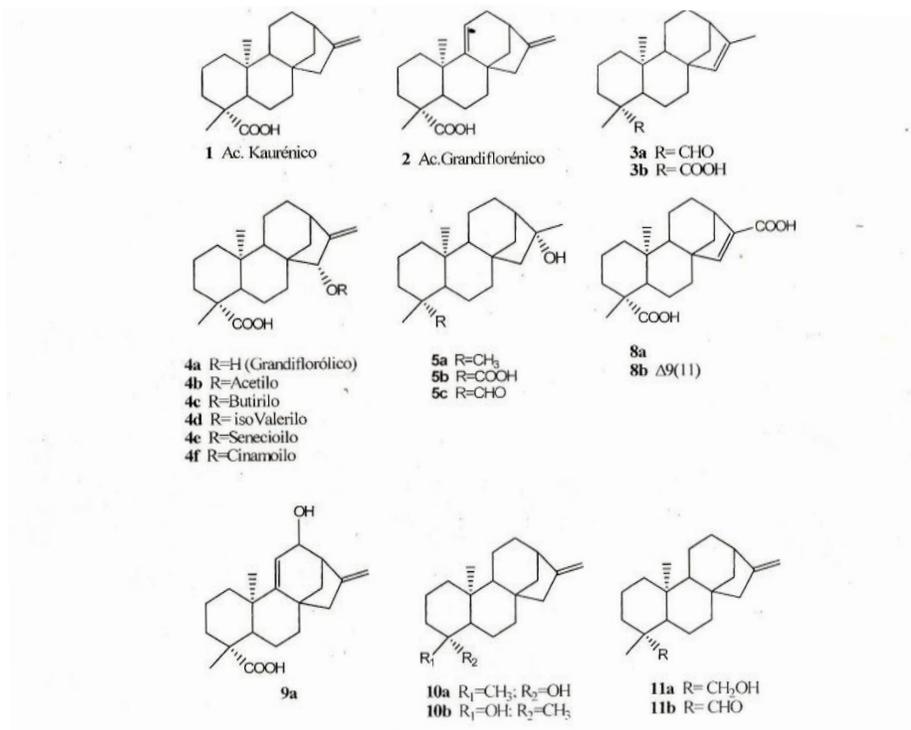


Figura 14. Derivados del ent-kaureno más frecuentes en la resina de los frailejones. Fuente. Elaboración propia.

Los estudios químicos realizados hasta el presente de las especies pertenecientes a distintos géneros de la subtribu *Espeletiinae* demuestran que los frailejones son muy homogéneos en la composición de sus metabolitos secundarios. Todas las especies contienen grandes cantidades de diterpenos, especialmente del tipo ent-kaurano (Figura 14). Los diterpenos ent-kaurénicos poseen una estructura inversa a la de los esteroides, es decir que el metilo angular, No 11 en los kaurenos, que corresponde al metilo 18 de los esteroides, se dirige hacia abajo y no hacia arriba como en los esteroides. La resina contiene además ceras, compuestos acetilénicos, aceites esenciales y en algunos casos pequeñas cantidades de triterpenos. Los compuestos más abundantes son el ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico, que a partir de este momento llamaremos simplemente kaurénico (1) y el ácido grandiflorénico (2). Por regla general todas las especies hasta ahora estudiadas contienen estos dos compuestos, que generalmente son los mayoritarios.

El procedimiento que utilizado para el estudio de la resina de los frailejones se basa en separar previamente la fracción ácida, que contiene los ácidos kaurénicos. La fracción neutra contiene hidrocarburos de cadena larga (ceras), alcoholes y aldehidos derivados del kaureno, así como algunos triterpenos. Este procedimiento consiste en extraer las partes aéreas secas y molidas con una mezcla (3:1) de hexano y éter dietílico. La mezcla hexano-éter que contiene el extracto crudo de frailejón se agita con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 molar. Se separa en la parte inferior, la fase acuosa que contiene las sales sódicas de los ácidos kaurénicos. En la parte superior queda la fase orgánica que contiene todos los demás compuestos. Luego se neutraliza la solución acuosa con ácido clorhídrico y se la extrae con una mezcla de hexano-éter dietílico para recuperar los compuestos ácidos y analizarlos por cromatografía de gases.

Los ácidos libres no corren bien, los picos son anchos y forman colas, lo que impide una buena resolución, razón por la cual fue necesario desarrollar un método que permitiera identificar y valorar adecuadamente la abundancia relativa de cada ácido. Se decidió probar la separación de los ésteres metílicos, que resultó exitosa sobre una columna de metilpolisiloxano. Para preparar los ésteres metílicos es necesario disolver los ácidos kaurénicos en éter dietílico y tratarlos durante 24 horas a temperatura ambiente con diazometano, obtenido a partir de nitrosometilurea.

En la Figura 15 se muestra el cromatograma TIC (Total Ion Chromatogram) de la mezcla de ésteres metílicos obtenidos de la fracción ácida de la *Coespeletia moritziana* recolectada en el Pico de El Aguila. Es evidente que los dos componentes más abundantes son el ácido kaurénico y el ácido grandiflorénico, siendo el ácido kaurénico el mayoritario. Se puede observar además la presencia de un tercer componente mayoritario, el ácido *ent*-15 α -senecioxi-kaur-16-en-19-oico (**4e**). Como se puede observar la separación de los ácidos kaurénicos metilados es

excelente. El ácido grandiflorénico metilado tiene un peso molecular de 314 g/mol y el ácido kaurénico metilado 316 g/mol, sin embargo sus tiempos de retención tienen una diferencia que es suficiente para garantizar su completa resolución debido a que los picos son muy estrechos.

El análisis de la mezcla de ésteres metílicos, mediante cromatografía de gases-masas, permite determinar de manera rápida y exacta la composición de los ácidos kaurénicos presentes en la fracción ácida de la resina del frailejón (102). En el Cuadro 7 se puede observar la cantidad relativa de ácidos presentes en las hojas de 17 especies de frailejón recolectados en los páramos merideños. En este cuadro se puede apreciar que todos los frailejones hasta ahora estudiados contienen ácido kaurénico (**1**) y ácido grandiflorénico (**2**). Un caso especial es la *Espeletia semiglobulata*, que contiene 78,6% de ácido kaurénico y solamente 1.9% de ácido grandiflorénico. Los porcentajes no suman 100% porque no se ha tomado en cuenta la contribución de sustancias no identificadas. En este cuadro los ácidos diterpénicos y sus derivados están listados de acuerdo a su tiempo de retención, es decir, el tiempo que demora la sustancia en salir de la columna cromatográfica. Por esa razón el ácido grandiflorénico, cuya estructura se identifica con el número **2**, aparece en la primera columna, ya que su éster metílico es el primero en salir de la columna cromatográfica. En el cromatograma que se muestra en la Figura 16 el éster metílico del ácido grandiflorénico (**2**) mostró un tiempo de retención de tres minutos y treinta segundos (3'30") en tanto que el éster del ácido kaurénico (**1**) mostró un tiempo de retención de tres minutos con cincuenta y cuatro segundos (3'54"). La diferencia de 24 segundos es más que suficiente para definir exactamente el área de ambos picos y por consiguiente valorar su concentración relativa. Para realizar este análisis se utilizó una columna capilar de 12 metros de largo y 0,2 milímetros de diámetro, revestida de una película de 0,25 micrones de polisiloxano. Se utilizó una temperatura inicial de 250° C (5 minutos) y temperatura final de 300°C y helio como gas portador (0,6 ml./min). Como detector se usó un espectrómetro de masas (HP-MSD-5973).

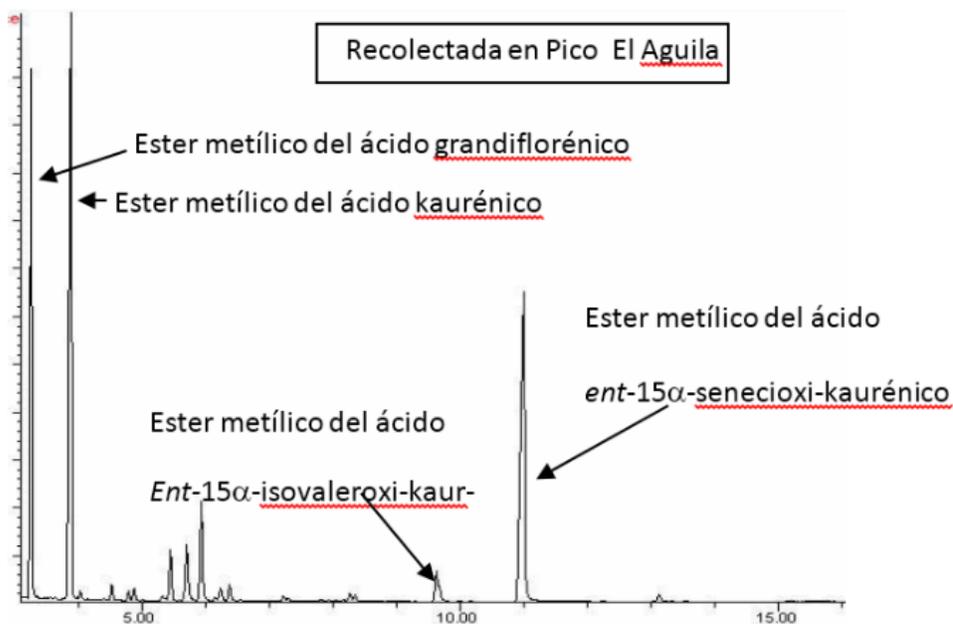


Figura 15. Cromatograma de la fracción ácida de la *Coespeletia moritziana*.

Fuente. Copia obtenida por el autor, Alfredo Usubillaga en el cromatógrafo de gases del Instituto de la Facultad de Farmacia, de la Universidad de Los Andes.

Cuadro 7. Ácidos kaurénicos aislados de las hojas de 17 especies de frailejón y analizados mediante cromatografía de gases-masas como ésteres metílicos, listados de acuerdo a su tiempo de retención

	2	3b	1	5b	4a	4b	4c	4d	4e	Total
<i>Coespeletia moritziana</i>	18,3		32,3		0,9	2,0		28,7	0,9	83,1
<i>Coespeletia spicata</i>	12,2	0,2	42,0		6,9		2,1	0,7	20,2	84,3
<i>Coespeletia thyriformis</i>	16,4		46,5		14,1			0,8	11,3	87,8
<i>Coespeletia timotensis</i>	84,0		8,2	1,4	3,2					96,8
<i>Espeletia batata</i>	57,5		26,8		5,1	5,3				94,7
<i>Espeletia semiglobulata</i>	1,9	3,0	78,6	2,1					11,0	96,6
<i>Espeletia schultzei</i>	61,5		20,6		10,3	0,9				93,3
<i>Espeletia weddellii</i>	47,9		34,2		16,7					98,8
<i>Espeletopsis pannosa</i>	9,9		46,1		12,3				23,1	91,4
<i>Espeletopsis pozoensis</i>	30,8		31,4		9,8			1,0	1,6	74,6
<i>Libanothamus humberitii</i>	35,4	1,6	22,5		4,2	4,8			15,9	84,4
<i>Libanothamus lucidus</i>	34,7		35,8		7,7				8,6	86,8
<i>Libanothamus occultus</i>	25,7		45,2						11,4	82,3
<i>Ruilopezia atropurpurea</i>	14,3		47,8		5,4			3,8	18,2	71,3
<i>Ruilopezia floccosa</i>	9,0		50,9		10,9	1,0	2,3	1,1	23,2	98,4
<i>Ruilopezia lindenii</i>	28,6		47,9		10,9			5,5		92,9
<i>Ruilopezia marcesens</i>	9,6		44,3		5,8			15,9		75,6

Nota. Ácido grandiflorénico (**2**), ácido isokaurénico (**3b**), ácido kaurénico (**1**), ácido 16 α -hidroxikauránico (**5b**), ácido 15 α -hidroxikaurénico (**4a**), ácido 15 α -acetoxikaurénico (**4b**), ácido 15 α -isobutiroxi-kaurénico (**4c**), ácido 15 α -senecioxi-kaurénico (**4e**), ácido 15 α -isovaleroxi-kaurénico (**4d**). Fuente: Elaboración propia.

Como se puede apreciar en el Cuadro 7 la resina de los 17 frailejones contiene sin excepción ácido grandiflorénico (**2**) y ácido kaurénico (**1**). Igualmente la resina de todas las 17 especies, excepto la de *Espeletia semiglobulata* y *Libanothamus occultus*, contiene ácido grandiflorólico (**4a**).

Otros componentes que se encuentran generalmente en la resina de los frailejones son derivados del ácido grandiflorólico, cuyo grupo 15 α -hidroxi se encuentra esterificado por reacción con ácido acético (**4b**), iso-butírico (**4c**), iso-senécico (**4d**), o iso-valérico (**4e**).

Sin duda el compuesto que con mayor frecuencia, es mayoritario en la resina de los frailejones, es el ácido kaurénico. De las 17 especies listadas en el Cuadro 7, es mayoritario en la resina de 10 especies. Es notable la abundancia relativa del ácido kaurénico en la *Espeletia semiglobulata* (78,6%), que además tiene un contenido muy bajo en ácido grandiflorénico (1,9%), lo que facilita la cristalización fraccionada del ácido kaurénico, evitando de esta manera la necesidad de recurrir a cromatografía líquida para su purificación.

Como se puede observar en el Cuadro 7, el ácido grandiflorénico es más abundante en cinco de las 17 especies listadas. Es particularmente abundante en la resina de la *Coespeletia timotensis* (84,0%) y también en la *Espeletia schultzii* (61,5%). Por otra parte, en la resina de algunas especies como *Espeletiopsis pozoensis* y *Libanothamus occultus*, el contenido de ambos ácidos es aproximadamente igual.

Entre las columnas correspondientes al éster metílico del ácido grandiflorénico (**2**) y la del éster metílico del ácido kaurénico (**1**) se encuentra la del éster del ácido isokaurénico (**3**). Como se puede observar este compuesto se pudo detectar solamente en tres de las resinas analizadas. Considerando que en el proceso de separación de las fracciones ácida y neutra se utilizó ácido clorhídrico para recuperar los ácidos de la solución acuosa donde se encontraban como sales sódicas, es posible que en algunos casos se haya producido isomerización de una

pequeña cantidad de ácido kaurénico, si la extracción con diethyleter no se realizó con suficiente rapidez. Para comprobar esta hipótesis se ensayò la isomerización del éster metílico del ácido kaurénico con ácido trifluoroacético en diclorometano libre de humedad (103), obteniéndose después de 4 horas a reflujo un equilibrio que contiene 66.6% de éster metílico del ácido isokaurénico (*ent*-kaur-16en-19-oico) y 33,3% del éster del ácido kaurénico.

De manera similar se han analizado mediante cromatografía de gases-masas los componentes de la fracción neutra de cada frailejón. Se encontró que todas las especies estudiadas contienen básicamente los mismos compuestos: 16 α -hidroxi-kaurano (**5a**), kaurenol (**11a**), kaurenal (**11b**), heptacosano (C₁₇H₃₆), nonacosano (C₁₉H₄₀) y entriacontano (C₃₁H₆₄), en diferentes proporciones.

Es interesante analizar el artículo publicado por Bohlmann y colaboradores (101) sobre cinco especies de *Espeletiopsis* y dos de *Coespeletia*. En este trabajo los investigadores analizan en detalle la composición de la resina de cada una de las siete especies de frailejón. Una de las resinas estudiadas con mayor detalle es la resina de *Coespeletia moritziana*, el análisis de cuyos resultados permite llegar a interesantes conclusiones. La extracción de 700 gramos de tallos florales permitió el aislamiento de 23 gramos de ácidos kaurénicos, sumatoria del contenido de ácidos kaurénico, grandiflorénico, grandiflorólico y derivados, 1,45 gramos de sustancias neutras, así como 0,16 gramos de un triterpeno. Por otra parte, la extracción de 600 gramos de hojas solamente rindió un total de 12,4 gramos de ácidos kaurénicos, pero 4,8 gramos de sustancias neutras. Es obvio que los tallos florales concentran una mayor cantidad de ácidos kaurénicos y en cambio las hojas contienen relativamente una mayor cantidad de sustancias neutras.

Con el objeto de averiguar cómo variaba el contenido de ácidos kaurénicos durante varias etapas del ciclo vital de los frailejones, se hizo en nuestro laboratorio un estudio de la resina de *Espeletia floccosa*, antes de la floración, durante la floración y después de la floración. En cada caso se aisló la fracción ácida y se obtuvo su peso luego de eliminar el solvente. Para comprobar que efectivamente

los ácidos kaurénicos estaban presentes se metiló una muestra y se analizó mediante cromatografía de gases. El resultado del experimento fue el siguiente. Antes de la floración la mayoría de los ácidos se encuentran en los tallos flores. Durante la floración disminuye la concentración en los tallos florales y aumenta en las hojas. Después de la floración disminuye drásticamente la concentración en los tallos florales y es prácticamente nulo en las hojas. Los resultados de este estudio indican que es conveniente recolectar los frailejones poco antes de la floración y que conviene estudiar separadamente tallos florales y hojas.

ACEITES ESENCIALES DE LOS FRAILEJONES

Cualquier persona que se aproxime a un frailejón percibe inmediatamente el olor terpénico característico de estas plantas. A partir de 1997 se realizó en el Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia de la Universidad de los Andes un estudio de los aceites esenciales de algunos frailejones venezolanos, programa financiado por Conicit. Los aceites se obtuvieron por hidrodestilación de un kilogramo de hojas recientemente recolectadas, finamente divididas. El aceite esencial recolectado en una trampa de Clevenger se secaba sobre sulfato de sodio anhidro y se mantenía bajo atmósfera de nitrógeno a 4°C para su posterior análisis.

Para identificar los componentes de los aceites se utilizó un cromatógrafo de gases dotado de un detector de masas (HP-MSD-5973). Los análisis se efectuaron en una columna apolar de 95% metil-5% fenil polisiloxano y en una columna polar de carbowax 20M. Ambas columnas capilares tenían las mismas dimensiones y características de la columna utilizada para el análisis de los ácidos metilados. La identificación de los componentes del aceite la realizó automáticamente el equipo mediante comparación del espectro de masas de cada compuesto con los espectros de una Librería Wiley. El análisis de gases-masas fue confirmado mediante la medición de los índices de Kovats de los componentes del aceite, medición que se realizó en un cromatógrafo de gases dotado de un detector de llama (FID) sobre dos columnas capilares (apolar y polar), de características similares a las anteriores, pero de 60 metros de largo. Estos índices se compararon con los publicados en la literatura (104, 105).

Hasta el momento se han estudiado los aceites esenciales de 18 frailejones venezolanos pertenecientes a todos los géneros excepto *Carramboa* y *Tamania* (106). En el Cuadro 8 se presenta el porcentaje de los cinco componentes más abundantes en los aceites esenciales de 14 especies pertenecientes a los géneros *Espeletia*, *Coespeletia*, *Libanothamus* y *Ruilopezia*., así como el contenido total en

hidrocarburos monoterpénicos de cada aceite. Como se puede observar el aceite esencial de la gran mayoría de los frailejones estudiados contienen más del 80% de hidrocarburos monoterpénicos, con la notable excepción del aceite de la *Coespeletia thyriformis* que solamente tiene un 39,6%. Por otra parte el aceite de *Ruilopezia lindenii* contiene 45,8 % de monoterpenos y el aceite de la *Ruilopezia marcesens* 54,8%. El aceite de estas tres especies contiene un elevado porcentaje de sesquiterpenos y es excepcional el caso de la *Ruilopezia marcesens* que en promedio contiene 29% de germacreno D. Conviene mencionar el alto contenido de *ent*-kaur-16-en-19-al (**6b**) del aceite de la *R. atropurpurea* que llega a un 7,3% Casi todos los aceites analizados contienen pequeñas cantidades de este aldehído diterpénico, que es una sustancia que forma parte de la resina de todos los frailejones y por ser poco soluble en agua destila con relativa facilidad.

Cuadro 8. Cuadro comparativo del porcentaje de los cinco compuestos mayoritarios de los aceites esenciales de 14 especies de Espeletiinae de los Andes venezolanos

Compuestos mayoritarios	<i>E. batata</i> (1)	<i>E. semiglobulata</i> (2)	<i>E. weddellii</i> (3)	<i>C. spicata</i> (4)*	<i>C. thyrsoformis</i> (4)	<i>C. timotensis</i> (5)	<i>L. humbertii</i> (6)	<i>L. lucidus</i> (6)	<i>L. nerifolia</i> (6)	<i>L. occultus</i> (6)	<i>R. atropurpurea</i> (7)*	<i>R. floccosa</i> (7)	<i>R. lindeni</i> (7)	<i>R. marcesens</i> (7)*
α -Tujeno	12,5	72,7	3,9	11,1			18,1	30,2	18,1					
α -Pino	35,4	8,1	14,3	41,1	20,4	27,1	11,4	22,2	4,2	31,3	9,6	22,5	28,2	27,0
Sabineno						1,7								
β -Pino	12,1		4,4	17,4	9,8	11,8		5,7		13,0		7,6	8,4	4,4
Mirceno	4,7			8,6			6,7			17,1	10,0			
α -felandreno			17,6				16,5	10,2	11,0	6,7	5,6			10,4
δ 3-careno		3,6										18,4		
p-Cimeno			20,0					5,5		11,0		24,2		7,3
Limoneno	8,5						19,4		18,6		44,4			
β -felandreno						45,7								
γ -terpino		2,0												
Terpino-4-ol		2,7												
α -gurjuneno					7,3							7,2	11,5	
t-cariofileno													9,5	
Germacreno-D					14,5								11,4	29,2
Biciclo-germacreno				2,6	6,7									
Cadineno						2,7								
Ent-Kaur-16-en-19-al											7,3			
% total en Hidrocarburos monoterpénicos	80,0	95,4	71,3	83,5	39,6	88,4	90,0	83,6	88,9	84,6	82,2	76,2	45,8	54,8

Fuente. Elaboración propia.

Los aceites esenciales de todos los frailejones que han sido analizados hasta el presente contienen sin excepción α -pino, en algunas especies en proporción muy elevada, como es el caso del aceite de *Coespeletia spicata* (41,1%) y *Espeletia batata* (35,4%).

El aceite de *Espeletia semiglobulata* tiene solamente un 8,1% de α -pineno, pero en cambio contiene 72,7% de α -tujeno, lo que es excepcional (107). Análisis realizado al aceite de *Ruilopezia atropurpurea* muestra un elevado contenido de aldehído kaurénico (ent-kaur-16-en-19al), en cambio el aceite de *R. marcesens* muestra un elevado contenido de Germacreno D (108). Por otra parte el análisis de los aceites de *E. schultzi* y *C. moritziana* procedentes de distintas localidades (109, 110) indican que las cantidades relativas pueden variar, pero los componentes del aceite esencial de cada especie son los mismos. Esta diferencia probablemente se debe a la calidad de los suelos, diferente altitud o ligeras diferencias climáticas de los páramos.

ESTERES DEL ÁCIDO KAURÉNICO CON AZÚCARES

Un problema del ácido kaurénico es su baja solubilidad en agua. Una alternativa es usarlo como sal sódica y la otra es preparar ésteres con carbohidratos. Se prepararon ésteres con glucosa, galactosa y ramnosa, según el método de Wood y Fletcher (129), método que permite obtener ésteres de ácidos carboxílicos estéricamente impedidos, como es el caso del ácido kaurénico. Se trató la sal de plata del ácido kaurénico con los bromuros de los azúcares peracetilados en benceno seco durante 12 horas en la oscuridad y los ésteres obtenidos se purificaron mediante cromatografía flash. Finalmente los ésteres se trataron con amoníaco en metanol anhidro para remover los grupos protectores acetato. En los tres ésteres que se muestran en la Figura 16 los azúcares adoptan una posición perpendicular con respecto al plano del ácido kaurénico, como se pudo demostrar mediante rayos X y análisis de resonancia magnética nuclear (130). Ensayos realizados sobre ratones C57BL/6 demuestran que la sobrevivencia de los ratones inoculados con melanoma aumenta en un 50% cuando son tratados con el éster α -D-glucosil-kaurénico.

Posteriormente, utilizando la misma técnica, se prepararon los ésteres glicosídicos de los ácidos 15α -hidroxi-kaur-16en-19-oico, 15α -acetoxi-kaur-16en-19-oico y 15 -oxo-kaur-16en-19-oico (131).

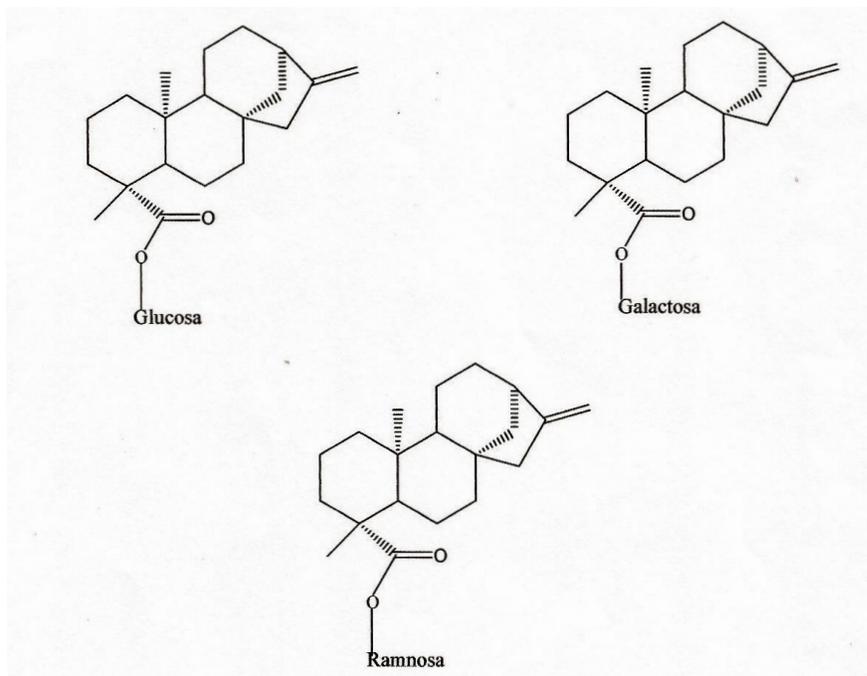


Figura 16. Esteres del ácido kaurénico con azúcares. Fuente. Derivados obtenidos y dibujados por el autor, Alfredo Usubillaga.

ESTUDIOS SINTÉTICOS DE REORDENAMIENTO SOBRE DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS KAURÉNICO, ISOKAURÉNICO Y GRANDIFLORÉNICO

A partir de 1972 gracias a la disponibilidad de los ácidos kaurénico (**1**), isokaurénico (**3b**) y grandiflorénico (**2**), se realizaron en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), una serie de estudios sobre la modificación del esqueleto kaurano, con el objetivo de realizar ensayos farmacológicos de estas nuevas estructuras. En la Figura 15 se presentan las sustancias que se lograron obtener.

El primero de dichos estudios consistió en la foto-oxidación de los ésteres metílicos de **1**, **2** y **3b**. Los ésteres **1** y **3b** se disolvieron en piridina y se irradiaron durante 96 horas con luz visible, en presencia de hematoporfirina como sensibilizador, bajo una corriente de oxígeno. El éster metílico del ácido kaurénico produce un hidroperóxido que no fue aislado sino que se redujo con yoduro de sodio y ácido acético en etanol para obtener el alcohol alílico **12**. En condiciones similares el éster metílico del ácido isokaurénico (**3b**) produjo el alcohol alílico **13**, que es el éster metílico del ácido grandiflorólico. El éster metílico del ácido grandiflorénico fue parcialmente reducido para obtener **14a**. Esta sustancia se sometió a fotooxidación durante 15 días para obtener en muy bajo rendimiento el hidroperóxido **14b** que luego de tratamiento con H_4LiAl condujo a la obtención de **14c**. (111).

Al tratar el epóxido del éster metílico del ácido ent-kaur-9(11)-eno-19-oico (**15**) con trifluoruro de boro-éter dietílico en benceno se obtuvo el aldehído **16a**, pero si la epoxidación de **15** se realiza con ácido metacloroperbenzoico en presencia de N-nitrosometilurea, no se obtiene **16a** sino **17** (112).

Con el objeto de obtener a partir del ácido grandiflorénico derivados de zoapatlín, que es una lactona diterpénica que posee interesantes propiedades farmacológicas, aislada originalmente de *Montanoa tomentosa*, una planta mejicana conocida popularmente como “zoapatle” (113), se trató la 16-nor-cetona del éster metílico del ácido *ent*-kaur-9(11)-en-19-oico (**18**) con N-bromosuccinimida y se obtuvo el correspondiente derivado bromado donde el grupo metilo C-20 había migrado a C-9 (**19a**). Este compuesto fue luego convertido en **19b** (114,115). En vista de estos resultados se ensayó tratar **15** con trifluoruro de boro-dietil éter en anhídrido acético obteniéndose el derivado diacetilado **16b** y no el producto deseado **20a**. Se trató luego **15** con tetróxido de osmio en piridina obteniéndose una mezcla de **21a** y **21b**. La acetilación de **21a** permitió obtener **21c**. Al tratar **21a** con cloruro de mesilo se obtuvo el monomesilato **21d** que al reaccionar con terc-butóxido de potasio en terc-butanol produjo con un 100% de rendimiento el compuesto **23** (116,117). Al tratar el β-glicol (**21b**) con dicromato de piridinio se obtuvo el derivado 9β-hidroxi-11-oxo (**21d**) que al ser tratado con eterato de trifluoruro de boro y anhídrido acético sufrió un reordenamiento formando el compuesto **22**. (118).

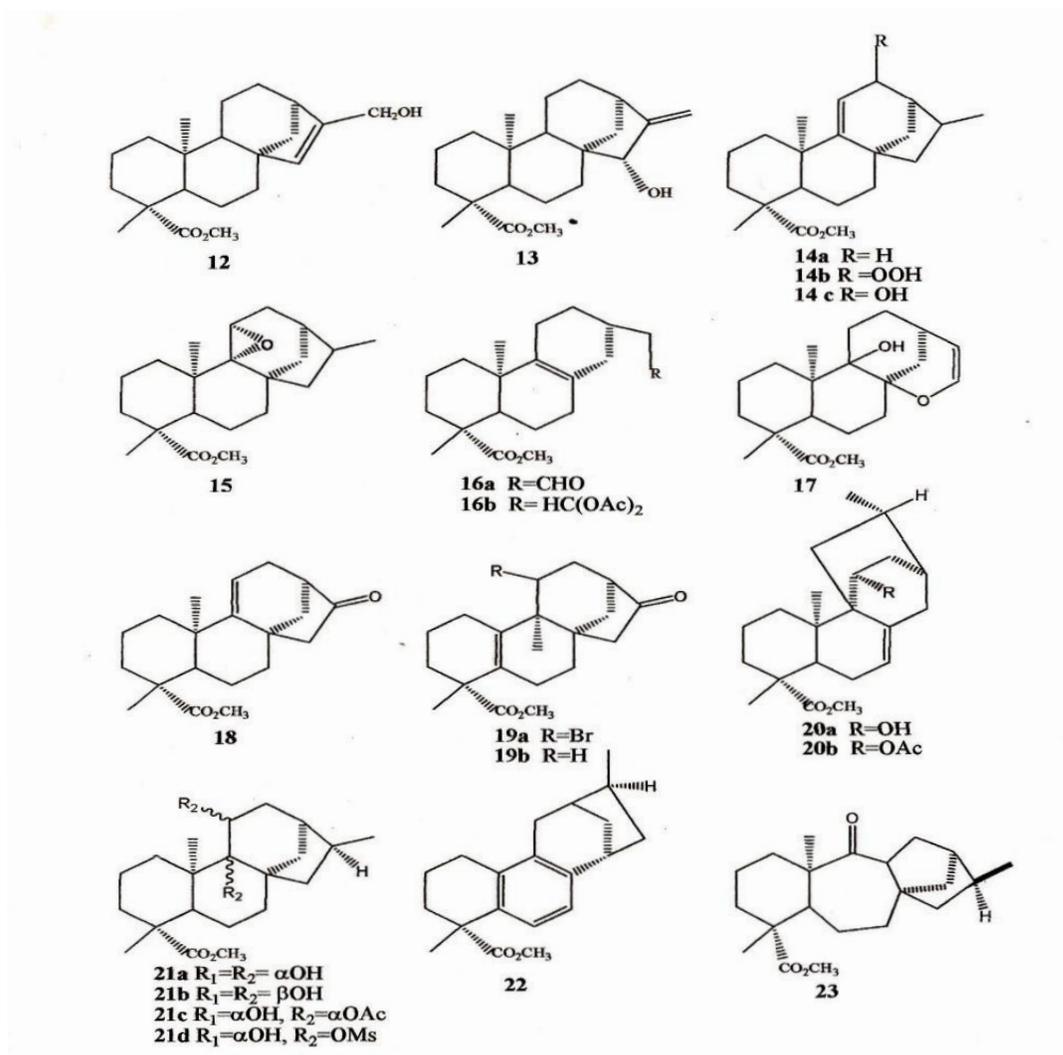


Figura 17. Reordenamientos moleculares de ácidos kaurénicos obtenidos de la resina del frailejón. Fuente. Compuestos obtenidos y dibujados por el autor, Alfredo Usubillaga en colaboración con T. Nakano (IVIC).

USOS DEL FRAILEJÓN EN LA MEDICINA POPULAR

Según García Barriga (119) los moradores de los páramos colombianos utilizan el frailejón para el reumatismo, las parálisis y las histerias. Utilizan además una infusión de las hojas como sudorífico y antibronquial. Se utiliza también una mota de lana para tratar el dolor de oído. Sin embargo, estos usos no están avalados por ningún estudio científico. El uso popular más extendido en Venezuela es para preparar un jarabe que se utiliza para tratar el asma. Este uso fue objeto de un estudio en la Universidad de Los Andes de Mérida. Se sometieron 51 pacientes, cuyo estado asmático había sido clínicamente comprobado, a un tratamiento con el jarabe de frailejón que consistía en tres tomas diarias de 45 ml. de jarabe para los niños y 60 ml. para los adultos. Solamente 4 pacientes experimentaron una franca mejoría, 7 una mejoría relativa, 9 abandonaron el tratamiento y los 31 pacientes restantes siguieron el tratamiento de 3 días a 20 semanas sin obtener un resultado favorable.

Se llegó a la conclusión de que el efecto terapéutico favorable era posiblemente autosugestivo y que el jarabe de frailejón carecía de valor farmacológico. El prestigio del jarabe de frailejón sigue vigente en Venezuela. Muchos turistas recogen hojas de *Espeletia schultzii* a su paso por el páramo para prepararlo. Pero los campesinos utilizan únicamente la raíz de la *Espeletia weddellii*, que los lugareños llaman precisamente frailejón batato. El estudio se realizó con un jarabe preparado a partir de batatas de *Espeletia weddellii*. Estudios posteriores han demostrado que tanto el ácido kaurénico como el ácido 15 β -acetoxi-kaurénico, sustancias que se encuentran presentes en la batata de la *Espeletia weddellii*, tienen propiedades anti-inflamatorias. Por consiguiente no es sorprendente que Fernando Pérez Barré, propietario de la Farmacia Universidad, tuviera éxito durante muchos años, en la venta del jarabe de frailejón preparado a partir de las batatas de *Espeletia weddellii*.

Según me explicó Pérez Barré, él llegó a la conclusión de que el jarabe si era efectivo, pero a largo plazo. El problema es que la gente esperaba resultados inmediatos, algo que no podía ofrecer el jarabe de frailejón. El tratamiento completo, requería el consumo de 20 frascos de 250 ml. Para conseguir que los clientes persistieran en el tratamiento hasta el final, Pérez Barre añadía a los tres primeros frascos cantidades decrecientes de Salbutamol y Clembuterol, dos medicamentos clásicos para el asma. Al consumir los primeros frascos los asmáticos experimentaban alivio inmediato y continuaban el tratamiento. El consumo de los 20 frascos requería unos tres meses, pero garantizaba, según Pérez Barré, alivio a largo plazo. Lamentablemente estos resultados nunca se publicaron.

ESTUDIOS SOBRE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL ÁCIDO KAURÉNICO Y SUS DERIVADOS

El ácido grandiflorénico y el ácido kaurénico son los compuestos más abundantes en la resina de todos los frailejones estudiados hasta el momento. Es muy conocido el uso tradicional en México de extractos de *Montanoa tomentosa*, conocida como zoapatle (113), para inducir el aborto y se ha demostrado que el principio activo es el ácido grandiflorénico. Al nivel molecular la diferencia entre el ácido kaurénico y el grandiflorénico es solamente que este último posee un doble enlace adicional. Sin embargo, la posición de este doble enlace adicional hace que la configuración general del ácido grandiflorénico sea distinta a la del ácido kaurénico.

El ácido kaurénico es una sustancia que se encuentra a nivel de trazas en casi todas las plantas, ya que es un precursor de las giberilinas, hormonas de crecimiento vegetal. Pero existen algunas plantas que contienen cantidades de kaurenos. Por ejemplo, la forma enana de *Phebalium rude* acumula un 0,2% de ácido kaurénico en sus hojas (120). Las hojas frescas de *Espeletia semiglobulata* contienen 0,1% de ácido kaurénico y su obtención de la resina de este frailejón está favorecida porque el contenido relativo de ácido kaurénico es mucho mayor (78,6%) que el de ácido grandiflorénico (1,9), lo que facilita su purificación. En otras especies de frailejón como *Coespeletia spicata*, *Coespeletia thyriformis*, *Espeletopsis pannosa* y *Ruilopezia floccosa* se ha determinado que su resina contiene una mayor cantidad de ácido kaurénico, pero se encuentra mezclado con mucho ácido grandiflorénico, lo que dificulta su purificación.

Se han publicado numerosos estudios sobre la actividad biológica de los kauranos. Ghisalberti (121) ha publicado una revisión muy completa sobre la actividad antimicrobiana, antiparasitaria, antiinflamatoria, repelente de insectos,

propiedades anti-alimentarias, reguladores de la fertilidad y como sustancias citotóxicas de más de 50 kauranos y sus derivados.

Se ha reportado que el ácido kaurénico posee moderada actividad antibacteriana ante *Bacillus subtilis* (122), *Staphylococcus aureus* (123) y *Candida albicans* (124). Igualmente se ha reportado que es activo ante *Tripanosoma cruzi* (125) agente causante del mal de Chagas. El ácido grandiflórico (*ent*-15 α -hidroxi-kaur-16 en -19-oico, **3a**) posee actividad antifúngica, pero el ácido isokaurénico es tres veces más activo (126). Con relación al ácido grandiflorénico (**2**) ya se ha mencionado que es un componente de la resina de *Montanoa tomentosa*, planta que se conoce popularmente en Méjico bajo el nombre de “zoatpatle”, que se utiliza como abortivo (113).

Pero una de sus propiedades más interesantes del ácido kaurénico es su moderada actividad *in vitro* ante diferentes tipos de cáncer (127). Sosa Sequera y col.(128), han encontrado que el ácido kaurénico es efectivo *in vivo* ante el melanoma murino B16F1 en ratones C57BL/6 en concentraciones de 1,0 mg./Kg. No solamente disminuye la rata de crecimiento del tumor, sino que también disminuye el número de metástasis y aumenta el tiempo de sobrevida. Se ha encontrado además que inhibe significativamente el crecimiento celular del melanoma B16F1 y que su respuesta es superior a la del taxol. Una ventaja del ácido kaurénico es su baja toxicidad. La dosis letal aguda (DL_{50}) fue determinada en 439,2 mg./Kg., en tanto que la dosis letal crónica es de 82 mg./Kg.(128). Si comparamos esto con su dosis efectiva ante el melanoma murino que es de 1,0 mg./Kg. se llega a la conclusión de que el ácido kaurénico ofrece un amplio margen de seguridad.

EFFECTO ANTI-INFLAMATORIO Y ANTI-PIRÉTICO DEL ÁCIDO KAURÉNICO

Experimentos realizados con ratas, ratones y conejos muestran que la sal sódica del ácido kaurénico tiene actividad anti-inflamatoria comparable a la del ácido acetilsalicílico y a la del acetoaminofén, aunque menor que la dexametazona. Las propiedades anti-piréticas fueron ensayadas utilizando conejos que habían sido tratados previamente con peptona (0,1 ml./Kg.) para inducir un estado febril (39°C). Los conejos fueron tratados dos y media horas después con kaurenato de sodio (10 y 20 mg./Kg.), observándose un descenso de temperatura corporal entre 0,6 y 1.2°C (132). Este trabajo indica que el ácido kaurénico posee actividad antipirética y anti-inflamatoria. Sería conveniente realizar nuevos estudios para tratar de explicar los mecanismos de acción que hacen posible estos efectos.

ÁCIDO 15-OXO-KAURÉNICO Y SU EFECTO INDUCTOR DE APOPTOSIS EN LAS CÉLULAS EPITELIALES DEL CARCINOMA PROSTÁTICO

El ácido 15-oxo-kaurénico (**28**) fue aislado de *Xylopiya aethiopica*, una planta africana. Se obtuvo en nuestro laboratorio por oxidación del ácido grandiflorólico (**4a**) con ácido crómico-piridina. Este compuesto fue ensayado en el Laboratorio de Genómica y Proteómica de la Fundación IDEA (Caracas) en colaboración con el Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores de la Universidad Central de Venezuela, lográndose demostrar su efecto citotóxico y apoptótico (133) . Al ensayar la citotoxicidad del ácido 15-oxo-kaurénico sobre las células epiteliales del carcinoma prostático humano tipo PC-3, se encontró que disminuía la viabilidad de las células epiteliales de acuerdo a la dosis ensayada. Además se encontró que el ácido 15-xo-kaurénico promueve la activación de caspace-3 e induce la fragmentación del DNA nucleosomal, promoviendo la apoptosis.

HIDROXILACIÓN ALÍLICA DEL ÁCIDO KAURÉNICO

En vista de que el ácido 15-oxo-kaur-16-eno-19-oico no es una sustancia fácilmente obtenible de fuentes naturales, se ensayó obtenerlo a partir del ácido kaurénico. Para lograr este objetivo se ensayó la hidroxilación alílica del ácido kaurénico a fin de introducir un grupo hidroxilo sobre el carbono 15, que se encuentra en posición alílica con respecto al doble enlace 16=17 y de esta forma obtener el ácido 15 α -hidroxi-kaur-16-eno-19-oico, sustancia que luego sería oxidada con ácido crómico para obtener el compuesto 15-oxo deseado.

Se disolvió el ácido kaurénico en dioxano y se trató, a temperatura ambiente, con una mezcla de Se₂O (óxido de Selenio) y H₂O₂(agua oxigenada). Luego de 4 horas de reacción se añadió agua y se extrajo con eter dietílico el producto de la reacción, que luego fue purificado cromatográficamente. El ácido 15 α -hidroxi-kaur-16-eno-19-oico obtenido cristalizó de metanol y fue luego tratado con ácido crómico-piridina para obtener el ácido 15-oxo-kaur-16-eno-19-oico (134). Si en lugar de óxido de Selenio se utiliza como oxidante tetra-acetato de plomo (135), se obtiene a partir del éster metílico del ácido kaurénico, el éster metílico del ácido 15 α -hidroxi-kaur-16-eno-19-oico y el éster del ácido kaur-15-en-17-hidroxi-19-oico, sustancia que luego fue oxidada con ácido crómico/piridina para obtener el éster metílico del ácido *ent*-kaur-15-en-17-al-19-oico, aldehído que posee propiedades citotóxicas.

ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA DE ALGUNOS DERIVADOS KAURÉNICO

La malaria es una de las enfermedades más extendidas en las áreas tropicales del mundo. El incremento de la resistencia a la cloroquina hace necesario desarrollar nuevas drogas que ayuden a controlar esta enfermedad. A solicitud de la Dra. Neira Gamboa, profesora de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, quien es miembro del grupo de investigación que trabaja en el desarrollo de nuevas drogas antimaláricas, le envié para su ensayo cinco derivados del ácido kaurénico, dos de ellos portadores de un grupo epoxi (Figura 17).

Existen cuatro especies de *Plasmodium* que son los flagelados que causan la enfermedad. El *Plasmodium falciparum* es posiblemente el más extendido y el que ha desarrollado mayor resistencia a los fármacos existentes. Estos flagelados tienen un ciclo de vida muy complejo que comprende reproducción asexual en el huésped humano y reproducción sexual en el insecto vector. Cuando el parásito invade el sistema circulatorio de una persona se transforman en trofozoitos, que poseen enzimas que les permiten digerir el citoplasma de los glóbulos rojos a fin de obtener los aminoácidos que requieren para su reproducción. Como subproducto de la degradación de la hemoglobina queda el Fe(II), que se transforma en Fe(III), tóxico para el parásito. Pero el *Plasmodium* posee una polimerasa que transforma el Fe(III) en hematina, una matriz cristalina no tóxica. La cloroquina y otras aminoquinolinas bloquean esta reacción de polimerización causando acumulación de Fe(III) y muerte del parásito.

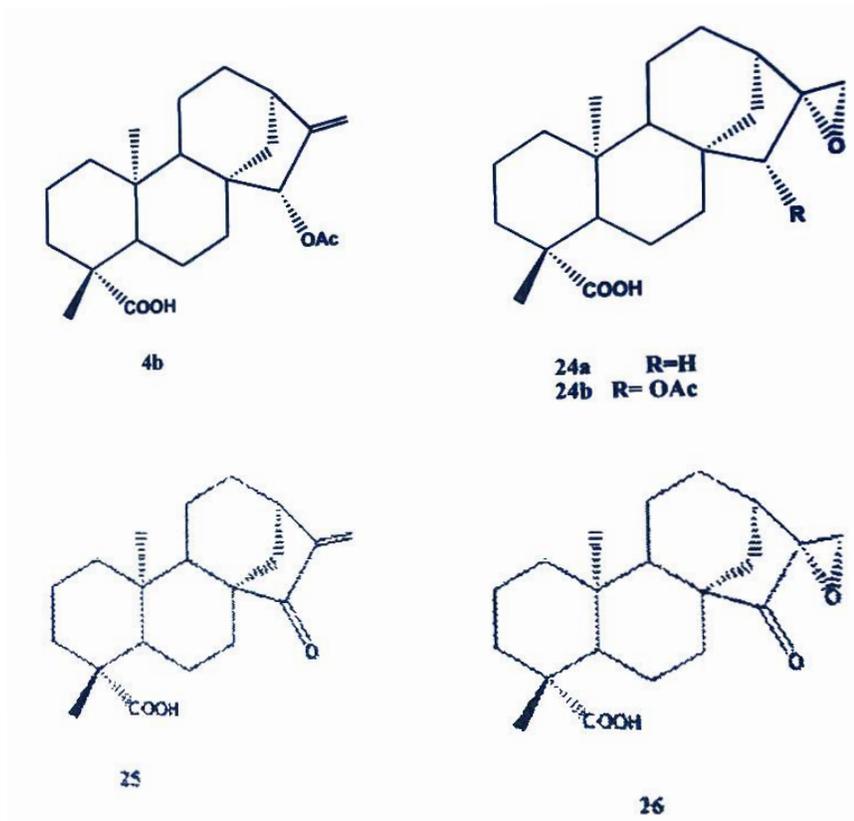


Figura 18. Derivados del ácido kaurénico ensayados contra el *Plasmodium berghei*. Fuente. Compuestos elaborados y dibujados por el autor, Alfredo Usubillaga, y ensayados por la Profesora Neira Gamboa en la UCV contra el Plasmodium Berghei.

Para los ensayos se utilizaron ratones NIH (18-22 gr) y *Plasmodium berghei* ANKA, agente causante de la malaria en roedores. La capacidad de los derivados kaurénicos para inhibir la proteólisis de la globina fue ensayada *in vitro* utilizando un extracto rico en trofozoitos, que actuaron sobre sangre que se obtuvo de ratones no infectados. El grado de digestión se evaluó por electroforesis. Los cinco derivados del kaureno mostraron más del 60% de actividad pero el más activo fue el ácido *ent*-15-oxo-16,17-epoxi-kauran-19-oico (26) que produjo un 95% de inhibición. Estos resultados indican que los kaurenos bloquean las enzimas que permiten a los parásitos digerir el citoplasma de los glóbulos rojos. Por otra parte, es evidente que son los compuestos que portan un grupo epoxi los que presentan mayor actividad *in vitro* (24a, 24b y 26).

En vista de que todos estos derivados del kaureno mostraron más de un 50% de inhibición de la proteólisis de la hemoglobina, se ensayaron *in vivo* en ratones infectados con *Plasmodium berghei* ANKA, un tipo de malaria murina que es susceptible a la cloroquina (136). Se inyectó intraperitonealmente a los ratones 20 mg./Kg. de los derivados kaurénicos durante cuatro días consecutivos. Se midió el porcentaje de parasitemia en la sangre de los ratones cuatro días después de ser infectados y los resultados se compararon con la parasitemia que mostraban ratones control que habían sido inyectados solamente una solución salina o cloroquina a razón de 25mg./Kg. durante cuatro días. Todos los derivados del kaurano ensayados bajaron el nivel de parasitemia, pero en este caso el ácido kaurénico epoxidado (24a) fue el compuesto más efectivo ya que logró bajar la parasitemia hasta un 12%. Sin embargo la cloroquina fue mucho más efectiva ya que logró bajar la parasitemia hasta un 3%. Estos resultados son interesantes, sin embargo indican que es necesario obtener nuevos derivados que sean más efectivos *in vivo*. Es posible que la escasa solubilidad de estos derivados kaurénicos en medio acuoso, sea un impedimento para que estos compuestos desarrollen al máximo su potencial antiparasitario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luteyn, J.L. (1999). Páramos. A checklist of plant diversity, geographical distribution and botanical literature. *Memoirs of The New York Botanical Garden* Vol. 84, New York.
2. Monasterio, M. (1980) Los páramos andinos como región natural, características biogeográficas generales y afinidades con otras regiones andinas. *En Estudios Ecológicos en los Páramos Andinos*, Ed. Monasterio, M., Ediciones de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
3. Vareschi, V. (1970) Flora de los páramos de Venezuela. Ediciones del Rectorado, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
4. Hedberg, O. (1954) Features of Afroalpine plant ecology. *Acta Phytogeographica Suecica* **49**: 1-144.
5. Humboldt, A., Bonpland, A. (1808) *Plantae Aequinociales en Voyage aux Region Equinoctiales du Nouveau Continent*, París.
6. Ceballos Gómez, D.L.(2004) Ficha bibliográfica. José de Ezpeleta. Biblioteca Virtual del Banco de la República, Bogotá, Colombia.
7. Gonzalo España (1999). Mutis y la Expedición Botánica. Bogotá, Panamericana Editorial.
8. Aristeguieta, L. Flora de Venezuela, Volumen X (Compositae) 1964, 407-462. Edición Especial del Instituto Botánico, Caracas.
9. Cuatrecasas, J. (1976). A new subtribe in the *Heliantheae* (Compositae): *Espeletiinae*. *Phytologia* **35** : 43-61.

10. Cuatrecasas, J. (1995). A new genus of the Compositae: *Paramiflos* (Espeletiinae) from Colombia. *Proceedings of the Biological Society of Washington* **108** : 748-750.
11. Robinson, A. (1981). A revision of the tribal and subtribal limits of the Heliantheae (Asteraceae). *Smithsonian Contributions to Botany* **51**:1-102.
12. Rauscher, J. T. (2000). Molecular systematics of the *Espeletia* Complex : Evidence from NRITS sequence on the evolution of an Andean adaptive radiation. Tesis Doctoral, School of Arts and Sciences. Washington University, Saint Louis, Missouri, USA.
13. Smith, A., Koch, M. (1935) The genus *Espeletia*: a study of phylogenetic taxonomy. *Brittonia* **1**: 479-530.
14. Stuessy, T.(1977) Chapter 23 *En: Biology and Chemistry of Compositae*. Eds.: Heywood, Harborne y Turner, Vol. II, Academic Press, Londres.
15. Rauscher, J. T. (2002). Molecular phylogenetics of the *Espeletia* complex (Asteraceae): evidence from RNDNA ITS sequences on the closest relatives of an Andean adaptive radiation. *American Journal of Botany*, **89**: 1074-1084.
16. Schubert, C. (1980). Aspectos Geológicos de los Andes Venezolanos: Historia, Breve Síntesis, el Cuaternario y Bibliografía *En : Estudios Ecológicos en los Páramos Andinos*, Ed. Monasterio, M., Ediciones de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
17. Van der Hammen, T. (1974). The Pleistocene changes of vegetation and climate in tropical South America. *J. Biogeogr.* **1**: 3-26.
18. Llambi L.D (2015). Estructura Diversidad y Dinámica de la Vegetación en el Ecotono Bosque-Páramo: Revisión de la Evidencia en la Cordillera de Mérida. *Acta Biológica Colombiana* **20**(3): 5-20.

19. Diazgranados, M. (2012). A nomenclator for the frailejones (Espeletiinae Cuatrec., Asteraceae). *PhytoKeys* **16**: 1-52.
20. Diaz, S. y Rodr-Cabeza (2011). Revista Acad. Colomb. Ci. Exact. 35(137): 422-424. En M. Diazgranados, *PhytoKeys* **16**: 1-52.
21. Cuatrecasas, J. (1945). "Frailejones nuevos de Venezuela" *Ciencia (Mexico)* **6**:261.
22. Cuatrecasas, J. (1975). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora,VI" *Phytologia* **29**(5):379.
23. Cuatrecasas, J.(1953). "Estudio sobre Plantas Andinas VII" *Mutisia* **16** : 5.
24. Cuatrecasas, J.(2013). A Systematic Study of the Subtribe Espeletiinae: Heliantheae, (Asteraceae). Memoirs of the New York Botanical Garden.
25. Smith A.C. (1940). *Am. J. Bot.* **27**:546.
26. Sch. Bipontinus Ex Wedd.(1856). *Chlor. And.* **1** :65.
27. Sch. Bipontinus Ex Wedd.(1856). *Chlor. And.* **1** :65.
28. Smith, A.C (1935). *Brittonia* **1**:513.
29. Cuatrecasas, J..(1956). "Notas de la flora de Venezuela" *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **17**:85.
30. Monasterio, M. (1986). Adaptive Strategies of *Espeletia* in the Andean Desert Paramo 3:49-80 In High Altitude Tropical Biogeography, Editores F. Vuilleumier y Maximina Monasterio, Oxford University Press.
31. Cuatrecasas, J. (1973). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora,V" *Phytologia* **27**(3): 174-176.

32. Cuatrecasas, J. (1978). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:X" *Phytologia* **40**(1): 27-29.
33. Cuatrecasas, J. (1941). "Notas a la Flora de Colombia. IV" *Revista Acad. Colomb. Ci. Exact.* **4**(15-16): 337-338.
34. Cuatrecasas, J. (1978). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:X" *Phytologia* **40**(1): 25-27. (*E cuniculorum*)
35. Cuatrecasas, J. (1977). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:IX" *Phytologia* **38**(1): 20-22. (*E marthae*)
36. Cuatrecasas, J. (1978). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:X" *Phytologia* **40**(1): 29-31. (*E nana*)
37. Cuatrecasas, J. (1977). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:IX" *Phytologia* **38**(1):17-20.
- 38 Sch. Bipontinus (1855). Wedd *Chlor. And.* 1:63. (*E schultzi*)
39. Cuatrecasas, J. (1945). "Frailejones nuevos de Venezuela" *Ciencia (Mexico)*:264 (*E semiglob*)
40. Cuatrecasas, J. (1945). " Frailejones nuevos de Venezuela" *Ciencia (Mexico)* **6** (7.9):265-266. (*E seyermarkii*).
41. Aristeguieta, L. (1959). "Cinco especies de Espeletia (Compositae) de Venezuela, nuevas para la ciencia" *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **93**:275-279. (*E tenore*)
- 42 Cuatrecasas, J. (1980). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:XII" *Phytologia* **47**(1): 1-13. (*E tilletii*)
43. Cuatrecasas, J. (1972). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:II" *Phytologia* **23**(4): 364 -365. (*E ulotricka*)

44. Sch. Bipontinus ex Wedd (1855). *Chlor. And.* **1**:66. (*E weddellii*)
45. Cuatrecasas, J. (1956). "Notas de la Flora de Venezuela" *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **17** (85): 80. (*E angustifolia*)
46. Cuatrecasas, J. (1953). "Estudio sobre Plantas Andinas VII" *Mutisia.* **16**: 4. (*E meridensis*)
47. Standl, J., (1915). *Am. J. Bot.* **2**:480. (*E pannosa*)
48. Cuatrecasas, J. (1945). "Frailejones nuevos de Venezuela" *Ciencia (Mexico)* **6** :266. (*E pozoensis*)
49. Aristeguieta, L.(1959). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:X" *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **20**: 286-287. (*L arboreous*)
50. Sch Bip. et Ettingsh (1856) ex Wedd. *Chlor. And.* **1**:67. (*L banksiaefolius*)
51. Cuatrecasas, J. (1980). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:X" *Phytologia* **47**(1): 1-3. (*L divisoriensis*)
52. Ruíz-Terán y López-Figueiras (1976). Cuatro nuevas compuestas de los Andes venezolanos. *Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes*,17: 7-13.
53. Cuatrecasas, J.(1973). *Phytologia* **27**(1): 41. (*L.liscanoanus*)
54. Aristeguieta, L. (1964) *Flora de Venezuela* **10**(1): 420-421.Lasser (Ed.).Instituto Botanico Caracas.(*L lucidus*).
55. Descrita originalmente como *Trixis nerifolia*. Bonpl. Ex Humboldt (1814). *Voy. Reg. Equin. Rel* **1**:605.
56. Descrito originalmente como *Libanothamus oculata*. Blake (1924). *Contrib. U.S. Nat. Herb.* **20**:537.
57. Cuatrecasas, J. (1980). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:XII" *Phytologia* **47**(1): 3-4. (*L parvulus*)

58. Cuatrecasas, J. (1973). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:IV" *Phytologia* **27**(1): 46-49. (*L. spectabilis*)
59. Cuatrecasas, J. (1973). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:V" *Phytologia* **27**(3): 171-173 (*L. tamanus*)
60. Cuatrecasas, J. (2013). Study of the subtribu Espeletiinae, pp 489-494. Memoirs of the New York Botanical Garden.
61. Cuatrecasas, J. (1976). "A new Subtribe in the Espeletiinae" *Phytologia* **35**(1): 52. (*R. bracteosa*)
62. Cuatrecasas J. (1975). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:VI" *Phytologia* **29**(5): 369-372. (*R. bromelioides*)
63. Cuatrecasas, J. (1942). *Revista Acad. Colomb. Ci. Exact.* **5** (17):20-21. (*R. cardonae*)
64. Cuatrecasas, J. (1975). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:VI" *Phytologia* **29**(5): 372-374. (*R. coloradorum*)
65. Ruíz-Terán, L. (1974). "Dos compuestas nuevas de los Andes Venezolanos" *Revista Fac. Farm. Univ Andes, Mérida* **14**: 5-13 (*R. cuatrec*)
66. Cuatrecasas, J. (1986). "New taxa in the Espeletiinae" Miscellaneous notes on neotropical flora, XVI. *Phytologia* **61**(1): 56-58. (*R. emmanuelis*)
67. Cuatrecasas, J. (1971). "New taxa in the Espeletiinae". Miscellaneous notes on neotropical flora. I. (*Phytologia* **20**(8): 56-58. (*R. figueirasii*)
68. Standl (1915). *Am. J. Bot.* **2**:481. (*R. floccosa*)
69. Standl (1915). *Am. J. Bot.* **2**:477-478. (*R. grisea*)
70. Cuatrecasas J. (1956). "Notas de la flora de Venezuela" *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **17**(85): 86-88. (*R* (1972). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:II" *Phytologia* **23**(4): 260-262. (*R. jabonensis*)
72. Standl (1915). *Am. J. Bot.* **2**: 479-480. (*R. jahni*)

73. Cuatrecasas, J. (1975). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:VI" *Phytologia* **29**(5): 374-377. (*R josephensis*)
74. Cuatrecasas, J. (1975). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:VI" *Phytologia* **29**(5): 378-379. (*R leucactina*)
75. Sch. Bip ex Wedd. (1856). *Chlor. And.* **1**:66-67. (*R lindeni*)
76. Ruíz-Teran, L. (1976). "Cuatro especies nuevas de los Andes Venezolanos" *Revista Fac. Farm.Univ. Andes ,Mérida* **17**:13-19 (*R.lopez-palacii*)
- 77..Blake S.F (1924). *Contrib. U. S. Nat. Herb.* **20**: 536-537. (*R marceens*)
78. Cuatrecasas, J. (1973). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:IV" *Phytologia* **27**(1): 49-51. (*R margarita*)
79. Standl (1915). *Am. J. Bot.* **2**: 482-483. (*R paltonoides*)
80. Cuatrecasas, J. (1972). "Miscellaneous Notes in Neotropical Flora:II" *Phytologia* **23**(4): 362-363. (*R ruizi*)
81. Cuatrecasas, J. (1986). "Miscellaneous notes on neotropical flora, XVI. New taxa in the Espeletiinae" *Phytologia* **61**(1): 53-55. (*R usubillagae*)
82. Cuatrecasas, J. and López-Figueiras M. (1986). "Miscellaneous notes on neotropical flora, XVI. New taxa in the Espeletiinae." *Phytologia* **61**(1): 58-61 (*R vergarae*)
83. Aristeguieta, L. (1959). *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **20**(93): 278-281. (*R viridis*)
84. Smith A.C. (1942) . *Bol. Soc. Venez. Cienc. Nat.* **7**: 237 (*Tamania chardonii*)
85. Diazgranados, M.. and Barber J.C. (2017). Geography shapes the phylogeny of frailejones a remarkable example of recent rapid radiation in sky islands. *PeerJ.* **5**:e2968.

86. Padilla-Gonzalez, G.F., Diazgranados, M., Oliveira T.B., Chagas-Paula, D.A., and Da Costa, F. B. (2017). Chemistry of the subtribe Espeletiinae(Asteraceae) and its correlation with phylogenetic data: an *in silico* chemosystematic approach. *Botanical Journal of the Linnean Society* **XX**, 1-20.
87. Candolle, A.P.D. (1836). Melampodiineae, pp 493, 400-533, en: *Prodromus systematis naturalis regni vegetalis*, Paris.
88. Torrenegra, R.D., and Tellez, A.N. (1995). "Chemotaxonomic Value of Melampolides in *Espeletia* species (Asteraceae)". *Biological Systematics and Ecology* **23** : 449-450.
89. Rauscher, J.T. (2000). Ichthyothere Sister Taxon to the *Espeletia* complex (pp 22-24). En *Molecular systematics of the Espeletia Complex : Evidence from its NRITS sequence in the evolution of the Andean Adaptive Radiation*. Tesis Doctoral, Washinton University, diciembre 2000, San Luis , Missouri, USA.
90. Piozzi, F., Sprio, V., Passannanti, S., and Mondelli, R. (1968). Struttura dell'acido grandiflorolico *Gazz. Chimica Italiana* **98**:907-910.
- 91 Brieskorn, C.H., and Pöhlmann, E (1968). Diterpene von kaurantyp aus der Composite *Espeletia schultzii* (Wedd) *Tetrahedron Letters* **54**: 5662-5664.
92. Usubillaga, A., and Morales Mendez, A. (1970). Diterpenos kaurénicos en la *Espeletia tenore*.*Rev. Latinoamericana de Química* **1**: 128-132.
93. Usubillaga,A., and Morales Mendez, A.(1970b) Kaurenic acids in *Espeletia* species *Phytochemistry* **11**: 1856-1857.
94. Nakano, T., Banerjee, A.K., Morales Mendez, A., and Usubillaga, A. (1973). Studies on the constituents of *Espeletia weddellii*. *Planta Medica* **24**(3): 243-248.

95. Usubillaga, A., and Morales Mendez, A. (1970). Kaurenic acids in *Espeletia* species *Phytochemistry* **11**: 1856-1857.
96. Usubillaga, A., and Nakano, T. (1982). Kaurene diterpenes in *Ruilopezia margarita*. *Planta Medica* **35**(4): 331.
97. Proaño, O., Arteaga, M. and Usubillaga, A. (1972). Estudio fitoquímico de la *Espeletia hartwegiana*. *Politécnica* **2**(3): 95-106.
98. Padilla-Gonzalez GF, Diazgranados, M., Oliveira T.E., Chagas-Paula D.A. and Da Costa F.B. (2017). Chemistry of the subtribe Espeletiinae (Asteraceae) and its correlation with phylogenetic data: an *in silico* chemosystematic approach. *Botanical Journal of the Linnean Society* **XX**, 1-29.
99. Bohlmann, F., Suding, H., Cuatrecasas, J., King, R. M. and Robinson, H. (1980a). Neue diterpene aus der subtribus Espeletiinae Bohlmann, F., Suding, H., Cuatrecasas, J., King, R. M., Robinson, H.(1980). *Phytochemistry* **19**: 267-271.
100. Bohlmann, F., Zdero, C., Cuatrecasas, J., King, R. M. and Robinson, H. (1980b). Neue sesquiterpene und norditerpene aus der gattung *Libanothamus* *Phytochemistry* **19**: 1145-1148.
101. Bohlmann, F., Suding, H., Cuatrecasas, J., King, R. M. and Robinson, H. (1980c). Tricyclic sesquiterpenes and further diterpenes from *Espeletopsis* species *Phytochemistry* **19**: 2399-2403.
102. Vilorio, E., Rojas, L. and Usubillaga, A. (1997). "Analysis of Kaurenic Acid Methyl Esters by Gas Chromatography" *Journal of High Resolution Chromatography*, **20**, 50-51.
103. Rojas, J., Aparicio, R., Villasmil, T., Peña A., and Usubillaga, A. (2011). "On the isomerization of *ent*-kaurenic acid". *Natural Product Communications*, **6**(7): 925-928.

104. Adams, R.P. (1995). Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Quadrupole Mass Spectroscopy. Allured Publishing Corp. Carol Stream, Illinois, USA.
105. Davis, NW. (1990). Gas chromatographic retention indices of monoterpenes and sesquiterpenes on methyl silicone and carbowax 20M phases. *Journal of Chromatography* **503**, 1-24.
106. Usubillaga, A., Aparicio, R., Romero, M., Rojas, L. B. and Khouri, N. (2001b). Estudio de los aceites esenciales de 18 especies de Espeletiinae *Memorias del X Congreso Italo Latinoamericano de Etnomedicina*, 157-158.
107. Usubillaga, A., Khouri, N. and Visbal, T. (1999). Volatile constituents of *Espeletia semiglobulata* Cuatrec. *Journal of Essential Oil Reseach* **11**: 757-758.
108. Aparicio, R., Romero, M., Rojas, L. B., Khouri, N., and Usubillaga, A. (2001). "Study of the essential oil from the leaves of four *Ruilopezia* species from the Venezuelan Andes" *Flavour and Fragrance J.* 16: 172.-174
109. Ibáñez, J. and Usubillaga, A. (2006). "The essential oil of *Espeletia schultzi* of different altitudinal populations". *Flavour and Fragrance J.* 21: 286-289.
110. Ibáñez, J., Usubillaga, A. (2006) "Analysis of the essential oil of two different altitudinal populations of *Coespeletia moritziana* (Sch. Bip. Ex Wedd) Cuatrec." *Flavour and Fragrance J.* 21: 760-763.
111. Banerjee A. K., Martin A., Nakano T., and Usubillaga A. (1973). "Photosensitized Oxidations of some Derivatives of Kaurenes". *J. Org. Chem.*, **38** (21), 3807-3811.
112. Nakano, T., Spinelli, A. C., Martin, A., Usubillaga, A., McPhail, A.T and Onan, K. D. (1985). "Studies on Rearrangements in derivatives of Grandiflorenic Acid. Part 1. Reactions of Epoxides of Methyl-(-)-Kaur-9(11)-

en-19-oic Acid with Boron Trifluoride-Diethyl Ether either in the Absence or in the Presence of N-Nitrosomethylurea. Formation of Two Diterpenes of New Skeletal Type" *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS* **1**: 1693-1697.

113. Caballero, Y., and Walls, F..(1970). *Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Auton. Mexico*, **22**: 79.

114. Nakano T., Martin A., and Usubillaga A. (1986). "Studies on Rearrangements in Derivatives of Grandiflorenic Acid. Part 2. Synthesis of Methyl-(-)-20-Norkaur-9 α -Methyl-5(10),16-dien-19-oate, a New Tetracyclic Rosane-Type Diterpene". *Journal of Natural Products*, **49** (1), 62-66.

115. Nakano, T., Maillo, M.A., Castaldi, C., Martin, A., and Usubillaga, A. (1994). "Molecular rearrangements in derivatives of grandiflorenic acid [(α -kaur-9(11),16-dien-19-oic acid]" *Pure and Applied Chemistry*, **66**, 10/11), 2357- 2360 .

116. Nakano, T., Maillo, M.A, Usubillaga, A., McPhail, A. T. and McPhail, D. R. (1993). "Rearrangements of Derivatives of Methyl 9,11-Dihydroxy-Kauran-19-oate to New Skeletal Diterpenes". *Natural Product Letters*, **1** (4), 257-262.

117. Nakano, T., Maillo, M.A., Usubillaga, A. and Cordero de Troconis, M. (1995). "Preferred conformation of a new ring B-homo diterpene, rearrangement product of methyl 9 α -hydroxy-11 α -methanesulfonyloxy-(-)-kauran-19-oate." *Natural Product Letters*, **6**, 63-68.

118. Nakano, T., Maillo, M. A., Usubillaga, A., McPhail, A. T. and McPhail. D. R. (1991). "Rearrangements of Methyl-9 β -Hydroxy-11-oxo-(-)-Kauran-19-oate to Diterpene Skeleton with New Ring Systems". *Tetrahedron Letters*, **32** (52), 7667-7670.

119. Garcia Barriga, H. (1975). "Usos de las Espeletias" *Flora Medicinal de Colombia*, Tomo III, pag. 341. Imprenta Nacional de Colombia, Bogotá.

120. Cannon, J.R., Chow, P.W., Hefferies, P.R. and Mechan, G.V. (1966). *Aust. J. Chem.* **19**:861-867.
121. Ghisalberti, E.L (1997). "The Biological activity of naturally occurring kaurene diterpenes " *Fitoterapia* **68**(4): 303-325.
122. Oguntimein, B.O. (1987). *Fitoterapia* **58**:411.
123. Mitscher, L.A., Rao, G.S., Veysoglu, T., Drake, S. and Haas T.(1983). *J. Nat. Prod.* **46** :745.
124. Mathur, S.B., Garcia Tello, C., Fermin, C.M., and Mora Arellano, V. (1975). *Rev. Latinoamer. Chim.* **6**: 201.
125. Alves, T.M.A., Chaves, P.P.G., Santos, L.M.S.T., Nagem, T.J., Murta, S.M.F., Ceravolo, I.P. Romanha, A.J. and Zani C.I. (1995). *Planta Medica* **61**: 85.
126. Miles, D.H., Chittawong, V., Payne, A.M., Hedin, P.A. and Kopkol, U. (1990). *J. Agric. Food Chem.* **38** :1591.
127. Ryu, S.Y., Ahn, J.W., Han, I.N., Han, B.H. and Kim S.H. (1996). "In vitro antitumor activity of diterpenes from *Aralia cordata*." *Arch. Pharmacol. Res.* **19**: 77.
128. Sosa-Sequera, M., Suarez, O., Reyna, R., Ramirez, M. and Usubillaga, A. (1998). "Acción del ácido kaurénico contra el melanoma experimental" *Acta Physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana* **18** (4) :45.
129. Wood, Jr. and Fletcher, H.G. (1956).- *J. Am. Chem. Soc.* **78**: 207-210.
130. Visbal, T., Martin, P., Gavin, B., Vaughan, M., Mora, A., Delgado, G. and Usubillaga, A (2004). "Carbohydrate esters of kaurenic acid" *Revista Latinoamericana de Química* **32**:67-78.

131. Villasmil, T., Peña, A., Aparicio, R. and Usubillaga, A (2014). "Esteres glicosídicos de algunos derivados del ácidoentkaur-16-eno-19-oico" *Revista de la Facultad de Farmacia* (Univ. de Los Andes, Mérida), **56** (2): 17-23.
132. Sosa-Sequera, M., Suárez, O. and Daló, N. (2010). "Kaurenic acid: An *in vivo* experimental study of its anti-inflammatory and antipyretic effects" *Indian J. of Pharmacology* **42** (5): 293-296.
133. Ruíz, Y., Rodrigues, J., Arvelo, F., Usubillaga, A., Monsalve, M., Diez, N. and Galindo-Castro, I. (2008). "Cytotoxic and apoptosis Inducing effect of *ent*-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid, a derivative of grandiflorenic acid from *Espeletia schultzei*" *Phytochemistry* **69**: 432-438.
134. Aparicio, R. Bahsas, A., Usubillaga, A. (2007). "Allylic Oxidation of *ent*-Kaurenic Acid, *ent*-Kaurenic Acid methyl Ester and *ent*-Kaurenol" *Avances en Quimica*, **2** (3): 3-8.
135. Rojas, J., Aparicio, R., Usubillaga, A. (2016). "On the Allylic Oxidation of *ent*-Kaurenic Acid methyl Ester with Lead Tetra-acetate" *Natural Product communications* **11**(9): 1231-1232.
136. Villasmil, T., Rojas, J., Aparicio, R., Gamboa, N., Acosta, M.E., Rodrigues, J. and Usubillaga, A. (2017). "Antimalarial Activity of some Kaurenes" *Natural Prod. Comm.* **12**(2): 217-220.

EL AUTOR



Alfredo Nicolás Usubillaga del Hierro, nació en Tumaco, puerto colombiano sobre el océano Pacífico, el 19 de noviembre de 1931. Hijo de Nicolás Usubillaga y Emma del Hierro. Realizó sus estudios primarios y secundarios en el Colegio La Salle de Quito y se graduó *SUMMA CUM LAUDE* como Ingeniero Químico en julio de 1957 en la Escuela Politécnica Nacional de Quito, Asistente de Investigación en la Escuela Politécnica de Quito desde julio de 1956 hasta julio de 1957. Obtuvo luego una Maestría (1959) y un Doctorado en la Universidad de Illinois, USA (Enero 1962).

Inició actividades en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes desde 01-02- 1962, como profesor contratado en la Cátedra de Análisis Instrumental. Fue designado como Profesor Ordinario y miembro del personal del Instituto de Investigaciones por el Consejo de la Facultad de Farmacia, con categoría de Profesor Agregado, el 25-05-1965, dedicándose a la docencia en métodos instrumentales de análisis y Físico-Química, tanto en la Facultad de Farmacia (1969-1974) como en la Escuela de Ingeniería Química de la Facultad de Ingeniería (1974-1979). Se dedicó a la investigación en productos naturales y síntesis orgánica. Profesor Titular a partir del 25 de mayo de 1973. Profesor Visitante, financiado por la Organización de Estados Americanos (OEA) en la Escuela Politécnica Nacional, Quito (01-12-1971 a 28-02-1972), dictando cursos en Espectroscopia IR y Resonancia Magnética Nuclear. Visiting Scholar, Universidad de Oxford, Inglaterra, septiembre de 1973 a junio 1974. Promotor del Postgrado en Química de Medicamentos, que inició actividades en marzo de 1981 y su primer Coordinador (marzo 1981-abril 1989). Ha presentado ponencias en 84 Congresos Internacionales y 120 Congresos y Simposios nacionales. Ha sido invitado a dictar conferencias tanto a nivel nacional (5 veces) como internacional (4 veces). Ha publicado 220 trabajos en revistas especializadas sobre aceites esenciales, alcaloides esteroidales, síntesis orgánica, surfactantes, metabolitos secundarios de

numerosas plantas de los Andes, especialmente del frailejón, actividad antimicrobiana de aceites esenciales, actividades anticancerígenas de derivados del ácido kaurénico, actividad antimalárica de algunos kaurenos. Ha sido tutor de 17 trabajos de ascenso, 10 tesinas de Licenciatura, 16 trabajos de Grado de Magister y 11 Tesis Doctorales. Perteneció al Sistema de Promoción del Investigador obteniendo el Grado IV. Ha sido galardonado, con el Premio Regional de Ciencias Naturales y Exactas (1998) y Premio al Mejor Grupo de Investigación de la Universidad de Los Andes (2005). La Universidad de Los Andes le concedió la Medalla Bicentenario al cumplir 200 años de su fundación y el Doctorado Honoris Causa en junio 2008. Se acogió al beneficio de la jubilación el 1-9-1987, pero ha continuado en la docencia de Postgrado tanto en la Facultad de Farmacia como en la Facultad de Ciencias, simultáneamente, actuando como tutor de tesinas, trabajos de Grado y Tesis Doctorales.



PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADÉMICO

ISBN: 978-980-11-2090-2



9 789801 120902

Frailejones de Venezuela. Aspectos geográficos, botánicos, químicos y medicinales

El frailejón es una planta típica de los páramos andinos de Venezuela, Colombia y Norte de Ecuador, que ha sido objeto de estudio por numerosos botánicos. A lo largo de dos siglos se han descubierto y descrito más de 120 especies de frailejón, conocidas botánicamente como Espeletias, nombre genérico que les fue asignado por Celestino Mutis, sacerdote y botánico español radicado en Colombia. Humboldt obtuvo de Mutis información sobre tres especies de frailejón y las incluyó en su publicación *Voyage aux Region Equinoetials du Nouveau Continent* (París, 1808). A partir de esa fecha numerosos botánicos, biólogos y ecólogos se han ocupado del tema, razón por la cual se tiene actualmente un conocimiento muy amplio de su diversidad, estructura, fisiología y posible origen, así como del ámbito geográfico en que se desarrollan.

La presente monografía no pretende aportar nuevos conocimientos, su objetivo es ofrecer a las personas interesadas información sobre estas hermosas plantas y las posibilidades que ofrecen las sustancias químicas que contienen. Para la gran mayoría de los venezolanos el frailejón es la *Espeletia schultzii*, especie muy extendida a lo largo de algunas carreteras que atraviesan el páramo, no tienen la menor idea de que existen más de ciento veinte especies cuya estructura puede variar desde pequeñas plantas hasta árboles de diez metros de altura. Es conveniente que muchas personas conozcan, no solo su diversidad, sino también el importante papel ecológico que desempeñan, ya que los frailejonales son el reservorio hídrico de la región andina.