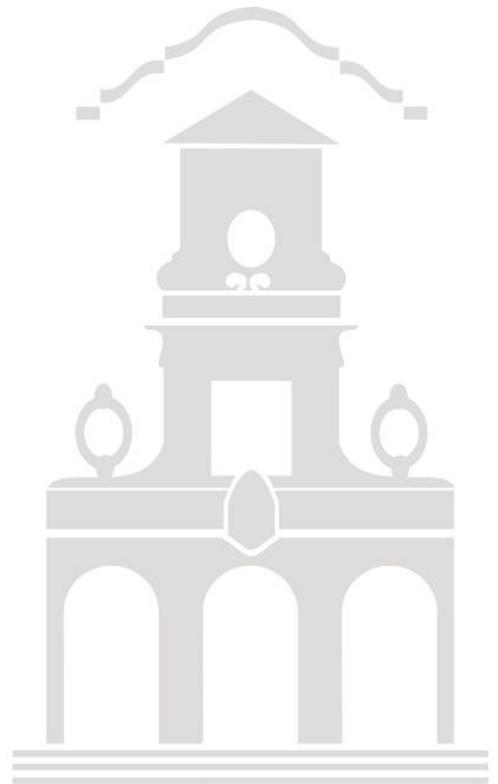


Las Vincas: del Jardín a la Farmacia

Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de
Ana María Grassa Rodríguez-Pastrana

Curso: 2019-2020
Convocatoria: Julio



Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Tutora: Consuelo E. Hernández Padrón
Cotutor: Pedro Luis Pérez de Paz
Departamento de Botánica, Ecología y Fisiología Vegetal

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA	5
5. POSICIÓN SISTEMÁTICA	6
6. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
7. DESCRIPCIÓN DE LAS PLANTAS	7
8. DISTRIBUCIÓN Y ECOLOGÍA	11
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
9.1. Fitoquímica	13
9.2. Propiedades	15
9.3. Usos y modo de empleo	19
9.4. Aceptabilidad, seguridad y eficacia	21
9.5. Toxicidad	22
10. CONCLUSIONES	25
11. BIBLIOGRAFÍA	26

1. RESUMEN

Las especies de *Vinca*, conocidas popularmente con varios nombres, son plantas herbáceas o subarborescentes de amplia distribución. Este género incluye especies muy apreciadas en todo el mundo como plantas ornamentales y de interés farmacológico, siendo en este sentido *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) la más valorada. La actividad terapéutica se debe a la interacción y sinergia entre sus componentes químicos, destacando sobre todo las sustancias vincristina y vinblastina, alcaloides indólicos con reconocidas propiedades antitumorales, y la vincamina, utilizada en patologías cerebrovasculares por facilitar la circulación cerebral.

En Canarias hay dos especies introducidas y naturalizadas en algunas islas: *Catharanthus roseus* y *Vinca major*.

En este trabajo fundamentalmente bibliográfico, se tratan aspectos de la historia, de las características botánicas y de la distribución de estas plantas, a la vez que se indaga en su composición química, propiedades, modo de empleo y toxicidad, entre otros aspectos.

1. ABSTRACT

Vinca species, popularly known by various names, are widely distributed tropical herbaceous or subshrubby plants. This genus includes species that are highly appreciated throughout the world as ornamental plants and of pharmacological interest, with *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) being the most valued. The therapeutic activity is due to the interaction and synergy between its chemical components, highlighting especially the substances vincristine and vinblastine, indole alkaloids with recognized antitumor properties, and vincamine, used in cerebrovascular pathology to facilitate cerebral circulation.

In the Canary Islands there are two species introduced and naturalized in some islands: *Catharanthus roseus* and *Vinca major*.

During this bibliographical essay, we are going to speak about the history, botanical features and distribution of these attractive plants, and at the same time we will work on their chemical composition, own properties, toxicity, mode of use and other important aspects.

2. INTRODUCCIÓN

El aprovechamiento de las plantas, durante milenios, ha sido fundamental para el cuidado de la salud. La OMS estima que aproximadamente el 80% de los habitantes del mundo depende en gran medida de la medicina tradicional. Los productos naturales o sus derivados siguen desempeñando un papel fundamental en el descubrimiento de nuevos fármacos. [1, 2]

Las Vincas *s.l.* (*Vinca* spp.) son especies que pertenecen a la familia de las Apocináceas (*Apocynaceae* Juss.1789 *nom. cons.*), integrada por plantas mayoritariamente herbáceas o subherbáceas, lianoides y algunas arbustivas, jugosas por su látex, incluidas actualmente en unos 200 géneros y cerca de 2000 especies. Se distribuyen preferentemente por las regiones tropicales, pero también por las subtropicales y templadas. [3,4,5,6]. Son angiospermas dicotiledóneas, algunas muy cultivadas como ornamentales a pesar de su toxicidad, como las adelfas mediterráneas (*Nerium oleander*), el laurel tóxico (*Acokanthera oblongifolia*), la flor de mayo o franchipán (*Plumeria rubra*) o la adelfa amarilla (*Thevetia peruviana*). A esta familia también pertenecen los *Strophanthus* africanos (productores de un poderoso veneno para flechas) y distintas especies africanas y brasileñas productoras de goma para caucho. (Figuras 1-4).

Respecto a las Vincas, también de gran interés ornamental, en la actualidad se siguen reconociendo, valorando y analizando sus propiedades, así como los efectos farmacológicos, medicinales y toxicológicos de los compuestos aislados de ellas, sobre todo alcaloides indólicos con probada actividad citotóxica, hipotensora, oxigenadora cerebral, antimicrobiana, etc. Las investigaciones fitoquímicas sobre *Catharanthus roseus* comenzaron a finales de la década de los 50 del pasado siglo, habiéndose aislado hasta el presente más de 60 alcaloides. Del total de las Vincas (*Vinca s.l.*) se han aislado unos 150 alcaloides diferentes. [1,7,28,40,41].



Figura 1. Laurel tóxico (*Acokanthera spectabilis*).
<http://rosagrancan.blogspot.com/2018/04/laurel-toxico-acokanthera-spectabilis.html>



Figura 2. Adelfa amarilla (*Thevetia peruviana*).
<https://www.riomoros.com/2011/09/la-adelfa-amarilla-thevetia-peruviana.html>

En Canarias hay dos especies distribuidas por algunas islas: *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) y *Vinca major*, con las categorías de origen ISN (introducida seguro naturalizada) e IP (introducida probable), respectivamente. [8,9].



Figura 3. Adelfa (*Nerium oleander*).
https://www.malaga.es/es/turismo/natural_eza/lis_cd-13049/adelfa-nerium-oleander



Figura 4. Plumeria, franchipán (*Plumeria rubra*).
<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:81275-1>

3. OBJETIVOS

El principal objetivo planteado fue la recopilación de la mayor información posible sobre los estudios existentes acerca de estas plantas, conocer sus principios activos, sus propiedades y usos (tradicionales y actuales) y constatar su eficacia y toxicidad.

4. METODOLOGÍA

Al no tratarse de un trabajo experimental, la información obtenida procede de distintas fuentes:

- De la biblioteca del área de Botánica de la ULL, donde se han consultado varias publicaciones de carácter general, así como tratados más específicos de la Familia *Apocynaceae*.
- De varios buscadores on-line como PubMed, BotPlus, SciELO, Google Académico, Springer Link y World Wide Science.

- De publicaciones científicas obtenidas a través de la Biblioteca digital de la ULL (punto Q). La realización del curso guía sobre el TFG de la Biblioteca de Farmacia, permitió localizar varios de los artículos consultados.
- De infografías obtenidas de internet.

5. POSICIÓN SISTEMÁTICA

En base al sistema de clasificación APG (Angiosperm Phylogeny Group) para el tratamiento de las Angiospermas, y según J. W. Kadereit en Strasburger para los rangos superiores [10,11], se ha estructurado la sistemática que recoge la Tabla I:

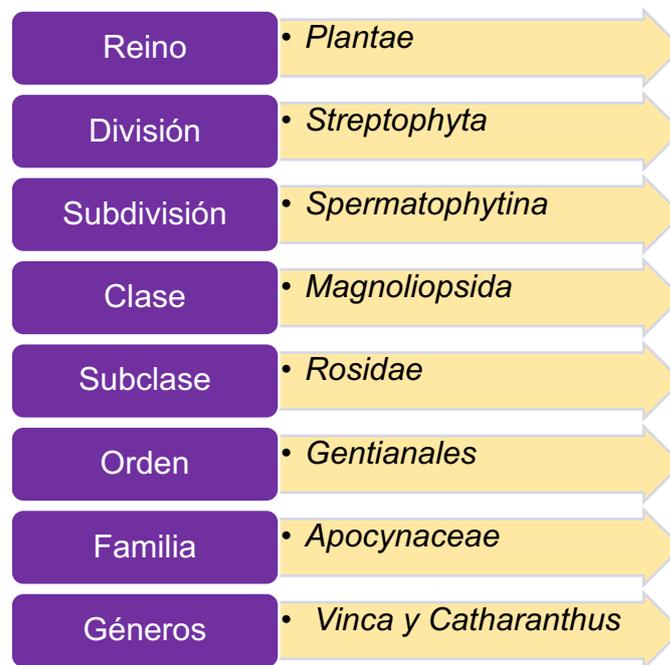


Tabla I. Posición sistemática de los géneros *Vinca* L. y *Catharanthus* (L.) G. Don.

6. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La palabra *vinca* deriva del latín *vincere* o *vincire* (enlazar, sujetar, trabar), carácter que alude a la fuerza con la que sus tallos rastreros se agarran al suelo, enraizando con facilidad. [1,12].

Quizás los primeros datos que se disponen de estas plantas aparecen en P. Dioscórides en su obra “De Materia Medica” del s.I d.C. El eminente médico, farmacólogo y botánico de la antigua Grecia solo hace referencia a la especie *Vinca minor*, que denomina “vincapervinca” o “hierba doncella”, según su traductor Andrés Laguna, en base a la descripción de la planta [13]. P. Font-Quer trata del uso de las hojas de *V. minor* (en distintos preparados) para retirar

la leche de las mujeres que crían, como astringentes, para el dolor de muelas y contra la mordedura de serpientes. Sobre *Vinca difformis*, que llama “alcandórea”, destaca sus propiedades astringentes e hipotensoras.[12].

También respecto a *Vinca minor*, Berdonces i Serra (2002) en base a otros autores refiere que la Vinca menor tiene las mismas propiedades que la mayor. Las hojas de ambas, hervidas en vino y otras bebidas, o su jugo en vino tinto, suprimen el flujo de sangre y el esputo con sangre, “y nunca falla en ningún cuerpo, sea hombre o mujer”; también esta terapia es válida para los desarreglos menstruales. [1].

La Vinca o Vicaria de Madagascar (*Catharanthus roseus*) ha sido utilizada como antidiabética por los indígenas de este país [7]. Distintos preparados con *Vinca minor* se han usado tradicionalmente como cicatrizantes y antiinflamatorios. [44].

En la medicina popular canaria, de *Vinca major* (vinca, enredadera de lengua de vaca) se utilizan la raíz, hojas y flores en cocimiento o cataplasma por su actividad cicatrizante, analgésica, odontálgica y vasodilatadora. Con *Catharanthus roseus* (teresitas, pericos) se hacen infusiones de las sumidades de la planta para su uso como anticancerígeno [14].

7. DESCRIPCIÓN DE LAS PLANTAS

Vinca L., Sp. Pl. 209 (1753).

Vinca difformis Pourr. In Hist. & Mem. Acad. Roy. Sci. Toulouse 3: 333 (1788)

Vinca major L., Sp. Pl. 209 (1753)

Vinca minor L., Sp. Pl. 209 (1753)

Vinca herbacea Waldst. & Kit.

El género *Vinca* incluye de 5 a 7 especies (según autores) mayoritariamente herbáceas o subarborescentes, perennes, de 50 a 60 (70) cm de altura, provistas de un látex acuoso. Los tallos rizomatosos tienen ramas decumbentes y otras ascendentes. Las hojas son simples, opuestas, de lanceoladas a suborbiculares u oval lanceoladas, pecioladas, coriáceas, brillantes y siempre verdes. Tiene flores solitarias, axilares, pediceladas, actinomorfas y hermafroditas. El cáliz es pentámero, soldado en la base y con dientes agudos. La corola también es pentámera y gamopétala, hipocrateriforme, blanca, rosada, rosa violácea o azul. El androceo presenta 5 estambres (isostémono) con filamentos sigmoideos provistos de pelos en la base y soldados al tubo de la corola; anteras libres. El gineceo es bicarpelar, sincárpico, con ovario súpero glabro y bilocular. El fruto seco y dehiscente está conformado por dos folículos que se separan pronto; las semillas son glabras y numerosas. La polinización es por medio de insectos, dado que el ovario presenta glándulas nectaríferas en su base. [4,5,6,15]. En estas plantas, las flores están presentes la mayor parte del año.

Las especies de *Vinca* reciben distintos nombres comunes o populares como: Hierba doncella, Vincapervinca, Vinca, Dominicana, Dominica, Pericos,

Teresitas, etc. C. Linneo describió el género *Vinca* y varias de sus especies en 1753 (Figura 12).

Catharanthus G. Don, *Gen. Hist. Dichlamydeous Plants* 4: 95 (1873).

***Catharanthus roseus* (L.) G. Don**

Syn. Vinca rosea L.

El género *Catharanthus* comprende 7 especies endémicas de Madagascar y 1 asiática. *C. roseus* es una planta subarborescente, rizomatosa, perenne de (60) 80 cm a 1m de altura con abundante látex acuoso, tallos tumbados y prolongados (hasta 2 m de longitud) que se agarran fuertemente a ras del suelo y enraízan con facilidad al tocar tierra. Las hojas son opuestas, oblongo-elípticas, de 5-9 cm de largo y de 2-5 de ancho, brillantes, glabras y con ápice ligeramente apiculado. Las flores, vistosas, solitarias o en inflorescencias de pocas flores (2, 3 o 4), son axilares, hermafroditas y pentámeras. Los sépalos son casi lineares, de 2-3 mm de largo. La corola en forma de trompeta (hipocrateriforme) tiene un tubo largo (hasta 3,5 cm) y estrecho, terminando en 5 lóbulos amplios ovalados y un diámetro de 5-6 cm. Los 5 estambres, insertos en el tubo de la corola, tienen filamentos cortos y anteras largas con dehiscencia longicida. El ovario es súpero, bicarpelar y bilocular; estilo único y estigma ancho y grueso. Fruto en difolículo. Polinización entomógama.

Esta especie originaria de Madagascar se conoce como *Vinca rosa* o *rosada*, *Vinca de Madagascar*, *Vinca del Cabo*, *Vicaria*, *Violeta blanca* (la variedad de flores blanca), etc.

Caracteres diferenciales:

Las especies de mayor interés son *Catharanthus roseus*, *Vinca major* y *Vinca minor*. Las diferencias morfológicas más significativas existentes entre los géneros *Catharanthus* y *Vinca* corresponden al biotipo y al tamaño de las hojas y flores, a lo que hay que sumar los caracteres genéticos (no revisados). En *Vinca* predominan las especies herbáceas perennes (pocas anuales), con flores solitarias; en *Catharanthus* las especies son subarborescentes (algunas herbáceas) perennes, con hojas y flores de mayor tamaño, y las flores se disponen en inflorescencias. [5,6]

Con respecto a *Vinca major* y *Vinca minor*, las diferencias más notables se aprecian en el tamaño de las hojas, presencia o no de cilios en el borde de las mismas, y en las flores. *V. major* tiene hojas más grandes, más anchas y con cilios. Respecto a las flores, en *V. minor* son de diversos colores (azul añil, lila, blanco o rosado) mientras que en *V. major* son más grandes y el tono es azul o azul violáceo. Otra diferencia destacable es que *V. minor* se adapta mejor a diversos tipos de cultivo. [4,5,6,15,16,17].

Las Figuras 5-11 muestran el aspecto y algunas características morfológicas de las especies que se tratan: *Vinca major*, *V. minor* y *Catharanthus roseus*.



Figura 5. *Vinca major*.
https://sites.google.com/a/arbabajarama.com/arbabajarama/_/rsrc/1533057809644/home/v/vinca-major-l-vincapervinca-vinca/0Vinca%20major%202023%20%28Custom%29



Figura 6. *Vinca minor*.
<https://www.jardineriaon.com/vinca-minor-2.html>



Figura 7. Detalles morfológicos de *Vinca major*.
http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Vinca_major.htm



Figur 8. Detalles morfológicos de *Vinca minor*.
http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Vinca_minor.htm



Figuras 9 y 10. *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*). Jardín Sta. Cruz de Tenerife.
Fotos originales / PLP.



Figura 11. Detalles morfológicos de *Catharanthus roseus*: hoja, inflorescencia y flor.
http://www.plantasyhongos.es/herbarium/hm/Catharanthus_roseus.htm

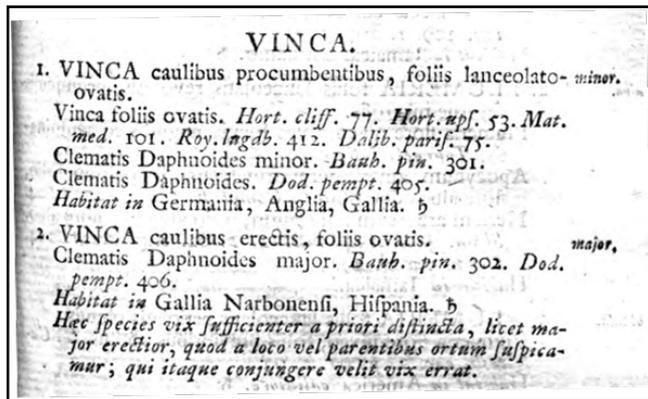
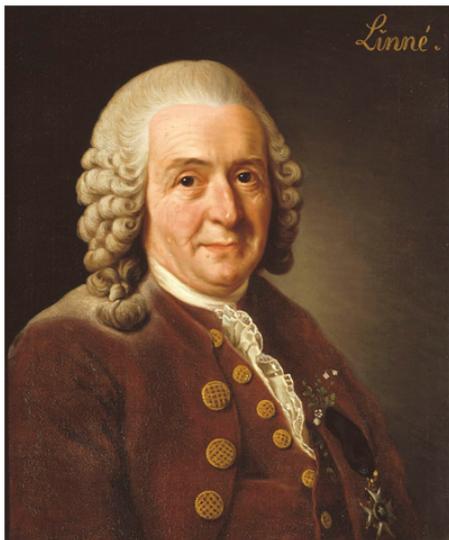


Figura 12. Carl von Linné describió el género *Vinca* y varias de sus especies (*Species Plantarum*, 1753). Retrato de C. Linneo por Alexander Roslin, 1775, en la Real Academia Sueca de las Ciencias.



Figura 13. Ilustración de *Vinca minor*, Prof. Dr. Otto Wilhelm Thomé Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz 1885, Alemania.
https://es.wikipedia.org/wiki/Vinca_minor



Figura 14. Lectotipo de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, lámina de Miller, Fig. Pl. Gard. Dict. 2: tab. 186, 1757.
https://www.researchgate.net/figure/Lectotipo-de-Catharanthus-roseus-L-G-Don-lamina-de-Miller-Fig-Pl-Gard-Dict-2_fig1_323228766

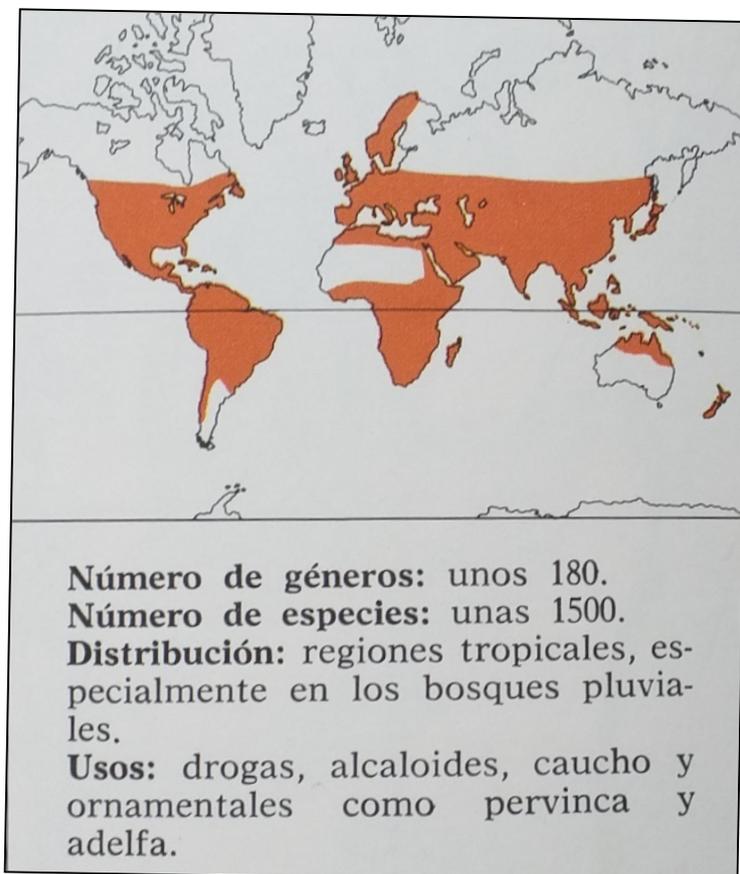
De las láminas antiguas recopiladas, se han seleccionados dos: la ilustración de *Vinca minor* por O. Wilhelm Thomé (Figura 13), donde se pueden apreciar los rizomas, disposición de las hojas, forma de la corola, el fruto, la semilla, etc., y el lectotipo de *Catharanthus roseus* en base a la ilustración de Miller de 1757 (Figura 14).

8. DISTRIBUCIÓN Y ECOLOGÍA

Tanto la familia *Apocynaceae* como el género *Vinca* presentan una amplia distribución geográfica (subcosmopolitas), con mayor profusión en las zonas tropicales y subtropicales. También varias especies de *Vinca* son propias de regiones templadas y templado húmedas. En Europa esta familia tiene escasos representantes autóctonos: *Nerium oleander*, la adelfa, arbusto termófilo del Mediterráneo y las especies herbáceas o subarborescentes *Vinca difformis*, *V. herbacea*, *V. major* y *V. minor*, entre otras.

Vinca minor es originaria de Europa, estando ampliamente distribuida por el Centro y Sur; también en el suroeste asiático. *Vinca major* es nativa de la Región Mediterránea y Asia Menor; está naturalizada y es muy cultivada. *Catharanthus roseus* es endémica de Madagascar y se cultiva en casi todo el mundo.[3,4,5,6,15].

En Canarias, *Catharanthus roseus* se ha citado para Tenerife, Gran Canaria, Fuerteventura y Lanzarote; *Vinca major* para El Hierro, La Palma, La Gomera, Tenerife y Gran Canaria.



Vinca major aparece esporádicamente en bordes de caminos y claros del monte verde. *Catharanthus roseus* se cultiva en todas las islas como ornamental.[9,14].

Figura 15. Distribución mundial de la familia *Apocynaceae* (Heywood, 1985).

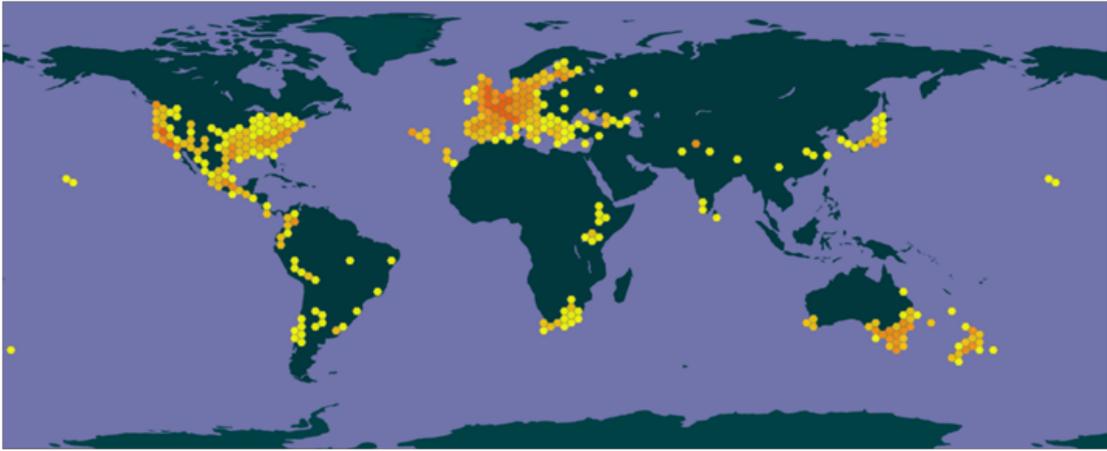


Figura 16. Distribución mundial de *Vinca major*.
<https://www.gbif.org/species/3169708>

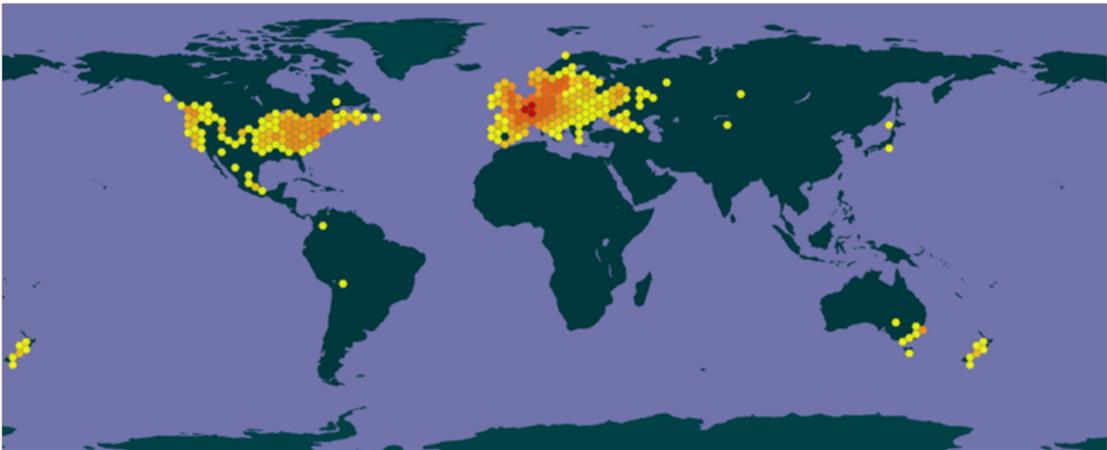


Figura 17. Distribución mundial de *Vinca minor*.
<https://www.gbif.org/species/3169707>



Figura 18. Distribución mundial de *Catharanthus roseus*. Originaria de Madagascar, se cultiva prácticamente en todo el mundo.
<https://www.gbif.org/species/3169830>

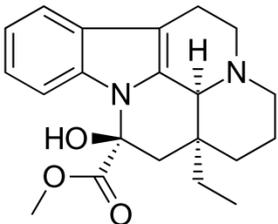
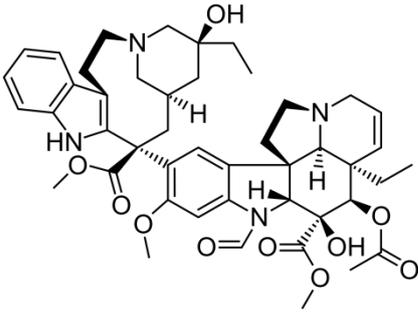
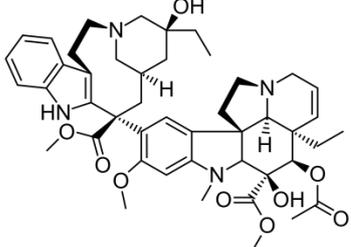
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

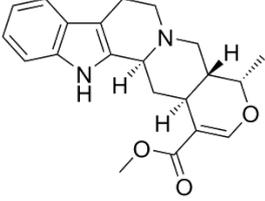
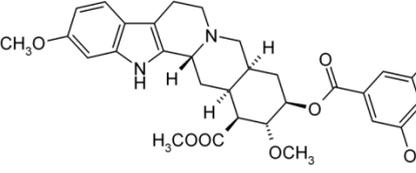
9.1. Fitoquímica

Las especies del género *Vinca* contienen taninos, saponinas, pigmentos orgánicos, pectinas, y lo más importante, una gran proporción de alcaloides. [18]. La mayor cantidad de principios activos se encuentra en las sumidades floríferas, hojas y raíces de la planta. [19].

Las Vincas incluyen al menos 150 alcaloides diferentes [1,23]. La siguiente Tabla recoge los principales aislados de estas plantas.

Tabla II. Alcaloides principales, con actividad farmacológica, presentes en las Vincas. Elaboración propia, en base a los datos obtenidos de las publicaciones/trabajos. [20,21,25,26,27,29].

Alcaloide	Estructura química	Especie donde se encuentra	Presencia
Vincamina	 <p>https://es.wikipedia.org/wiki/Vincamina#/media/Archivo:Vincamine.svg</p>	<i>Vinca minor.</i>	Sumidades aéreas (mucho mayor cantidad en hojas que en flores) y en menor proporción en las raíces.
Vincristina	 <p>https://es.wikipedia.org/wiki/Vincristina#/media/Archivo:Vincristine.svg</p>	<i>Catharanthus roseus (Vinca rosea).</i>	Mayor cantidad en hojas. También se encuentra en las flores y raíz.
Vinblastina	 <p>https://es.wikipedia.org/wiki/Vinblastina#/media/Archivo:Vinblastine.svg</p>	<i>Catharanthus roseus (Vinca rosea).</i>	Mayor cantidad en hojas. También encontramos en flores y raíz.

Ajmalicina	 <p>https://es.wikipedia.org/wiki/Ajmalicina#/media/Archivo:Ajmalicine.png</p>	<i>Catharanthus roseus</i> (<i>Vinca rosea</i>).	Raíz.
Reserpina	 <p>https://es.wikipedia.org/wiki/Reserpina#/media/Archivo:Reserpine.png</p>	<i>Catharanthus roseus</i> (<i>Vinca rosea</i>).	Raíz.

OTROS ALCALOIDES SEMISINTÉTICOS

Entre los de mayor relevancia están la vindesina, la vinorelbina y la vinflunina, los cuales son obtenidos a partir de modificaciones químicas de vincristina y vinblastina, extraídos estos dos últimos de *Catharanthus roseus*. [25].

OBTENCIÓN DE LOS ALCALOIDES DE LAS VINCAS

La elaboración de un kilogramo de vinblastina cuesta 1 millón de dólares, mientras que para producir la misma cantidad de vincristina son necesarios 3,5 millones. Estas sustancias se encuentran en concentraciones muy bajas en la parte aérea de la planta (alrededor de 0,0005 % PS), por lo que se requiere media tonelada de hojas secas de *C. roseus* para la obtención de 1 gramo de vinblastina; mientras que para producir 1 kilogramo de vincristina son requeridos 530 kg. Además, su extracción es muy complicada debido a que se lleva a cabo en presencia de otros 200 compuestos con propiedades fisicoquímicas similares. [7,32].

A pesar de la existencia de la síntesis total de vinblastina y vincristina [7,46,47], durante los últimos años muchas investigaciones se han centrado en el cultivo de células vegetales para una producción más eficiente de estos anticancerígenos. Este método de cultivo ofrece muchas ventajas, tales como: reducir el número de pasos de purificación, un sistema de producción altamente eficiente en un tiempo más corto y un proceso de producción bien controlado bajo condiciones estériles. Por lo tanto, en los últimos años, la producción de medicamentos de alto valor a partir de *Catharanthus roseus* se lleva a cabo en sistemas de cultivo sumergidos utilizando biorreactores. [53].

En las investigaciones realizadas para aumentar la producción de estos principios activos en las plantas del género *Vinca*, también aplicables a los

cultivos celulares, se las sometió a distintos tipos de estrés; se observó que en algunos casos aumentaba la producción de precursores químicos, que luego se convertirían en los alcaloides de interés.

El estrés que mejores resultados dio fue el hídrico, y después el salino. Cuando se riega poco la planta se comprobó que se producen más alcaloides, y lo mismo ocurre ante una elevada salinidad en el sustrato. [42,43].

9.2. Propiedades

El interés de la comunidad científica en las plantas del género *Vinca* se centra en su mayoría sobre su capacidad para evitar la proliferación de tumores. Han sido descubiertas a su vez otras interesantes propiedades, que serán desarrolladas a continuación:

Tratamiento del cáncer

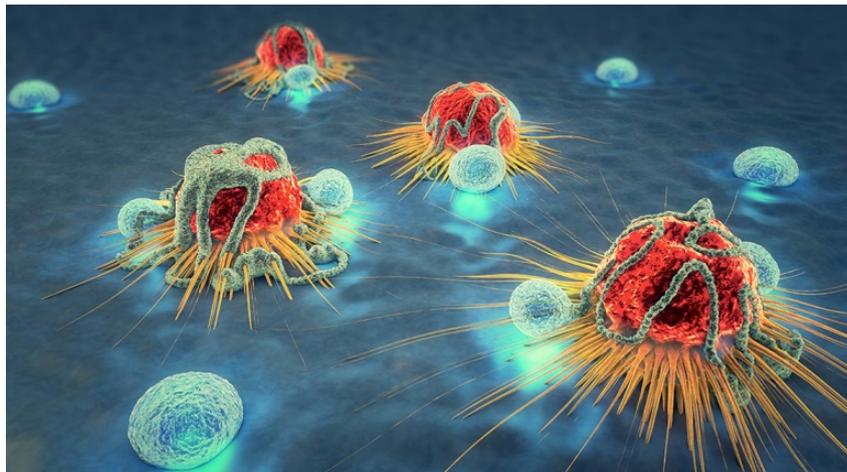


Figura 19. La innovación médica para el tratamiento del cáncer.

<https://noticiassin.com/la-innovacion-medica-para-el-tratamiento-del-cancer-antes-en-los-hospitales/>

Los “**alcaloides de la vinca**” (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y vinflunina) son un conjunto de agentes citotóxicos que actúan como anti-mitóticos y anti-microtúbulos, utilizados para evitar la proliferación de tumores.

Estas sustancias evitan que se complete la fase de mitosis en la célula mediante la inhibición de la formación de los microtúbulos, los cuales se encargan de separar el material cromosómico y distribuirlo entre las dos células hijas. Actúan uniéndose a la proteína tubulina, impidiendo así su polimerización, siendo de esta manera como se inhibe la formación del huso mitótico. Consecuentemente no se producirá la división celular. [28].

Tabla III. Alcaloides de *Vinca* spp. en el tratamiento del cáncer. Elaboración propia.

Alcaloide	Principales enfermedades donde se utiliza	Particularidades de su modo de acción
Vincristina	<ul style="list-style-type: none"> • Sola o en combinación para el tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia linfocítica aguda - Linfomas malignos, incluyendo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. - Mieloma múltiple. - Cáncer de mama metastásico. - Carcinoma pulmonar de células pequeñas - Sarcoma de Ewing, ransomiosarcoma embrional, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y retinoblastoma. - Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a esplenectomía y tratamiento con esteroides adrenocorticales. [30]. 	<p>A altas dosis puede inhibir la síntesis proteica y de ácidos nucleicos. [37].</p>
Vinblastina	<ul style="list-style-type: none"> • En el tratamiento paliativo de: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Hodgkin generalizada. - Linfoma linfocítico, nodular y difuso. - Linfoma histiocítico. - Fase avanzada de micosis fungoides. - Carcinoma metastásico testicular. - Sarcoma de Kaposi. - Enfermedad de Letterer-Siwe. - Hioscitosis X. <ul style="list-style-type: none"> • Se utiliza en tratamiento paliativo, pero responde con menos frecuencia en: <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de mama que no responde a cirugía endocrina y al tratamiento hormonal adecuados. - Coriocarcinoma resistente a otros quimioterápicos. [31]. 	<p>También actúa interfiriendo con el metabolismo de los aminoácidos que conducen del ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y a la urea. [37].</p>
Vindesina	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> - Leucemias agudas infantiles resistentes a otras terapias. - Crisis blásticas de leucemia mieloide crónica. - Carcinoma de mama avanzado. - Melanoma maligno sin respuesta a otras terapias. [33]. 	<p>La inhibición de la formación de los microtúbulos es específica del ciclo celular en fase M. [37].</p>

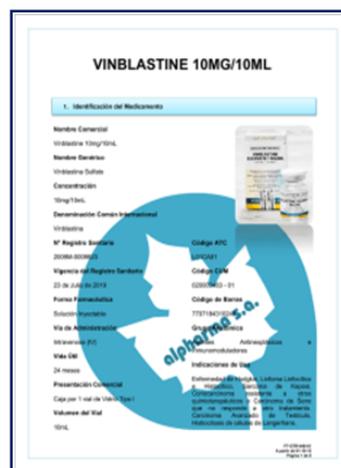
Vinorelbina	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de pulmón no microcítico en estadio III o IV. - Cáncer de mama metastásico. Tras refractariedad a un régimen quimioterápico que incluya antraciclinas y taxanos. [34]. 	Mayor actividad antitumoral con menos riesgo de neurotoxicidad al presentar mayor afinidad por los microtúbulos mitóticos que por los axonales. [37].
Vinflunina	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> -Carcinoma urotelial avanzado o metastásico donde haya fracasado un tratamiento previo con derivados del platino. [35]. 	Perfil antitumoral superior a vinorelbina en ensayos in vitro. [36].

Actividad antitumoral

Algunos de los fármacos comerciales que se utilizan para la inhibición tumoral son: Vincristina Pfizer EFG /Solución, Vinblastina Faulfing EFG /Solución y Vinblastina Mayne EFG /Solución (Figura 20).



<https://nomenclator.org/img/envase.1200/vincristina-pfizer-1-mg-ml.1.jpg>



https://s2.studylib.es/store/data/008208138_1-d040745173997f40021d5a91bbe459bf-300x300.png

Figura 20. Fármacos comerciales.

Propiedades hipotensivas

Tanto la **ajmalicina** como la **reserpina** poseen propiedades antihipertensivas y tranquilizantes. También se utilizan contra las arritmias cardiacas y para la mejora de la circulación cerebral. [20,22].

La **vincamina** se utiliza como agente vasodilatador y antihipertensivo, especialmente en enfermedades cerebrovasculares. [40].

Oxigenador cerebral

El alcaloide vincamina se utiliza en medicina como oxigenador cerebral, para tratar ciertos problemas derivados de la circulación. La vincamina posee la ventaja de que únicamente actúa a nivel cerebral y no a nivel general de la circulación. Se hace uso de ella en problemas de memoria, dolores de cabeza graves, insuficiencia circulatoria, síndromes isquémicos, etc. [21]. Debido a su condición de oxigenadora cerebral (pues es vasodilatador periférico y favorece la microcirculación y por tanto el metabolismo cerebral), se considera que la



Figura 21. El cerebro humano.
<https://www.cognifit.com/es/cerebro>

vincamina posee efecto **farmacológico nootrópico**. Los nootrópicos se conocen como drogas de la inteligencia, que estimulan la memoria y potencian los recursos cognitivos, así como la inteligencia, la creatividad, la motivación, atención y concentración. Este alcaloide se utiliza en especial para tratar los síntomas del deterioro cognitivo asociado a la vejez. Protege de la hipoxia y la isquemia. Cuando el deterioro cognitivo se relaciona con una patología vascular cerebral, también es de gran utilidad. [38].

De la vincamina también deriva el fármaco sintético nootrópico vinpocetina, que se utiliza para estos mismos fines. [39]. En España se encuentra comercializado el medicamento Anacervix, compuesto por vincamina más piracetam. El piracetam activa el flujo de las membranas mitocondriales aumentando la síntesis de ATP y facilitando la actividad neuronal. Esta combinación se utiliza para el tratamiento sintomático cognitivo leve asociado al envejecimiento. [40].

Actividad antimicrobiana

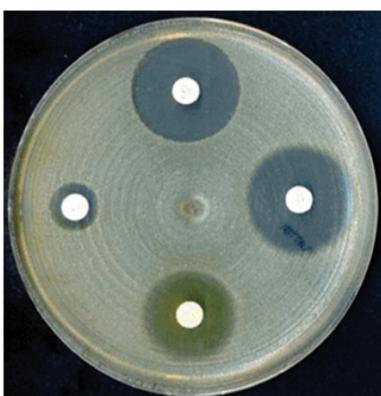


Figura 22. Antibiograma de disco de difusión (Fuente: Comité Europeo de pruebas de susceptibilidad antibiótica).

Se analizaron los extractos de *Vinca minor* y mostraron una pronunciada capacidad de reducir la peroxidación lipídica.

Se realizó un estudio sobre las actividades antimicrobianas y antifúngicas y los resultados mostraron que la actividad antimicrobiana más fuerte era en bacterias G+, especialmente del género *Bacillus*, mientras que la actividad en otras bacterias fue moderada. Las levaduras en cambio, han mostrado alta resistencia al extracto.

Esta planta por lo tanto puede justificarse como medicinal, aunque todavía es necesaria investigación adicional. [41].

9.3. Usos y modo de empleo

Usos ornamentales

Las Vincas se han utilizado desde mucho tiempo atrás como plantas ornamentales para espacios exteriores (Figuras 22-25).

No necesitan muchos cuidados, tienen una gran resistencia a condiciones de sequía y a la escasez de nutrientes, no requieren fertilizantes y se propagan con mucha facilidad. Además, presentan un largo período de floración, alargándose en climas tropicales durante todo el año.



Figura 23. *Vinca minor* en Quinta de Assunção (Lisboa).
<http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Vincaminor.htm>



Figura 24. *Vinca minor* en el Real Jardín Botánico (Madrid).
http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Vinca_minor.htm



Figura 25. *Catharanthus roseus* en el Palacio de Viana (Córdoba).
http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Vinca_minor.htm



Figura 26. *Catharanthus roseus* en Templos budistas en Luang Prabang (Laos).
http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Catharanthus_roseus.htm

Usos medicinales o tradicionales

Por sus propiedades las Vincas se han usado en medicina popular:

Vinca minor es la especie que más se utiliza en medicina tradicional por sus numerosas propiedades medicinales. Esta especie contiene alcaloides indólicos (vincamina, vincristina etc) así como taninos, flavonoides, triterpenos, pectina, fitosterol, ácidos fenólicos, etc. Faltan más estudios para diferenciar qué compuesto es el que produce cada efecto farmacológico. [44].

Catharanthus roseus* o *Vinca rosea, en la actualidad no se utiliza como remedio casero vía oral, pues los alcaloides pueden desencadenar alucinaciones y alterar gravemente la salud de las personas. Sí se puede utilizar realizando decocciones para baños de uso externo, de manera que no se generen efectos adversos. [45].

Recetas y preparados

1. **Vino aperitivo.**- Añadir 100 gramos de hojas secas de *Vinca minor* a un litro de vino tinto. Se deja macerar 10 días, entonces se filtra. La recomendación es tomar un par de cucharadas antes de cada comida. [18].

2. **Infusión de *Vinca minor*.**- Se puede preparar con 20 gramos de hojas secas (secar a la sombra) y un litro de agua hirviendo. La infusión oral se usa como cicatrizante, contra llagas o heridas y haciendo gargarismos para la inflamación de garganta. [44].

3. **Cataplasma.**- *Vinca minor*, se puede aplicar también en forma de cataplasma para que ejerza su acción antiinflamatoria sobre las glándulas mamarias. Una cataplasma es un tratamiento tópico de consistencia blanda utilizada por sus efectos calmantes, antiinflamatorios o emolientes. [44].

Incompatibilidades

Estos remedios naturales, en combinación con otras plantas medicinales, se utilizaron para diversos fines como: menstruaciones abundantes, pleuresía, hipertensión y alteraciones circulatorias, retirar la leche materna, tónico digestivo, diabetes, aftas bucales, afecciones de las vías genitourinarias. No se deben combinar con anticoagulantes como warfarina, ácido acetilsalicílico ni con *Ginkgo biloba*, ni tampoco con cápsulas de vitamina E o ajo. [24].

No se recomienda tomar preparados de esta especie en mujeres embarazadas, lactantes y niños. Además, las combinaciones con otros medicamentos pueden ser perjudiciales. Es mejor usar estos remedios con aprobación médica.

Productos comerciales

Se pueden encontrar extractos y tinturas de *Vinca minor* en farmacias y herboristerías. En estos establecimientos hay además otros diversos productos (Figuras 26-30) que contienen *Vinca*, en especial *Vinca minor*, como:



Figura 27. Tubos de gránulos homeopáticos de diferentes potencias de *Vinca minor*.

<https://www.moncoinsante.es/vinca-minor-tube-granule-boiron-6168.html>

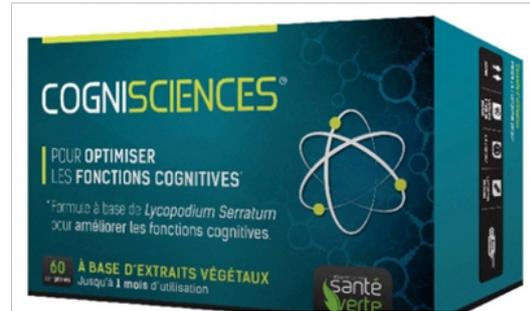


Figura 87. «Cognisciences» / 60 tabletas de Santé Verte. Entre sus principales componentes se encuentra el extracto seco de partes aéreas de *Vinca minor*. Está indicado para potenciar las funciones cognitivas.

https://www.cocooncenter.es/sante-verte-cognisciences-60-tabletas/31155.html?kard=1&gclid=EAlaIqobChMltaTdIYeg6gIVkYeyCh38kQ8-EAQYAIBEGkZnFD_BwE



Figura 29. Frasco de 50 ml de tintura madre de Hierba doncella (*Vinca minor*). Recomendada tradicionalmente en el caso de tinnitus o problemas de la memoria. *V. minor* también es útil en el caso de fatiga. [44].



Figura 30. «Memory level plus» / 30 cápsulas de Prisma Natural. Complemento alimenticio para la mejora de la memoria, entre sus componentes se encuentra *Vinca minor*.

https://www.naturitas.es/memoriy-level-plus-30-capsulas-prisma-natural-0032905?gclid=EAlaIqobChMlXbSbiZOg6gIVx4KyCh1EJAQyEAQYCSABEGJ8APD_BwE



Figura 31. «Vincapervinca» brote bio – memoria y circulación 15 ml-herbalge / Licor madre de *Vinca minor*. <https://www.louis-herboristeria.com/es/720-vincapervinca-brote-bio-memoria-y-circulación-15-ml-herbalgem-5425009096109.html>

9.4. Aceptabilidad, seguridad y eficacia

Antes de cada tratamiento se debe realizar un control hematológico y de una serie de parámetros (ácido úrico, función hepática..). Previa administración de vincristina y vindesina es importante realizar un examen neurológico, en el

caso de la vincristina además es importante monitorizar el sodio. La dosis y el periodo de administración se pautarán en función de los resultados. [37].

9.5. Toxicidad

La vincamina es un compuesto bastante seguro, aunque puede estar contraindicada en alteraciones cerebrales debidas a procesos neoplásicos y en el embarazo. Hay que considerar que puede interaccionar con barbitúricos dando cuadros de hipotensión. Es rara la presencia de reacciones adversas en ella, y en tal caso pueden ser gastrointestinales, mareos e insomnio. [48].

Pasaremos a analizar los principales alcaloides de las Vincas y derivados semisintéticos que se utilizan en el tratamiento del cáncer, siendo los que presentan una toxicidad más crítica. Se requiere reducción de dosis si hay **insuficiencia hepática**. También están contraindicados en **embarazo** y **lactancia**.

Del mismo modo, todos estos alcaloides excepto la vinflunina, interaccionan con **mitomicina** (pudiéndose producir disnea y broncoespasmos) y con **aspirina** o medicamentos que la puedan contener.

Tabla IV. Contraindicaciones e interacciones propias de cada sustancia. Elaboración propia.

Alcaloides	Contraindicaciones	Interacciones
Vinblastina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a vinblastina. - Precaución insuficiencia hepática. Bilirrubina sérica directa mayor de 3 mg/dL, reducir dosis. - Pacientes con severa leucopenia. Precaución en caquexia y áreas de la piel ulcerada. - Granulocitopenia significativa. - Infecciones bacterianas. - Administración intratecal de vinblastina → neurotoxicidad fatal. [31]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce los niveles plasmáticos de fenitoína. - Fármacos inhibidores de citocromo P450. (eritromicina, itraconazol) pueden aumentar la toxicidad de vinblastina. - Zidovudina: aumenta la toxicidad hematológica. [31,37].
Vincristina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a Vincristina. - Bilirrubina en suero mayor de 3 mg/dL, reducir dosis. - Neuropatías. Si se da neuropatía motora severa no administrar. - Pacientes con trastorno grave de la función hepática, o sometido a radioterapia en la zona. - Estreñimiento e impedimento iliaco, especialmente en niños. [30]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce los niveles plasmáticos de fenitoína. - Fármacos inhibidores del CYP3A4 e inhibidores de glicoproteína P aumentan concentraciones plasmáticas del alcaloide. - Zidovudina: aumenta la toxicidad hematológica. - Asparraginasa: puede disminuir el aclaramiento de vincristina - Digoxina: puede disminuir la

		<p>absorción del digitálico.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con sustancias neurotóxicas, posibilidad de una neuropatía periférica grave y prolongada. - Excesiva inmunosupresión con ciclosporina, tacrolimus. <p>[30].</p>
Vindesina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a vindesina. - Bilirrubina mayor de 3 mg/dL - Pacientes con granulocitopenia severa, trombocitopenia severa e infecciones bacterianas serias. - Pacientes que tomen medicamentos neurotóxicos. - Enfermedad neuromuscular. - No mezclar vindesina con ningún otro medicamento ni agente antineoplásico. <p>[33,37].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Warfarina: Posible potenciación del efecto anticoagulante. (23) - FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CITOCROMO P450 ISOENZIMA CYP3A. La administración conjunta con Itraconazol, puede dar lugar a un incremento de los efectos adversos severos neuromusculares. <p>[37].</p>
Vinorelbina	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática severa. - Mielosupresión. - Infección grave - Neuropatía. - Enfermedades que afecten de manera significativa a la absorción. <p>[34].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino: Incrementa la granulocitopenia. - Paclitaxel: Posible aumento de síntomas de neuropatías. - Itraconazol: riesgo de neurotoxicidad. - Riesgo de linfoproliferación con ciclosporina, tacrolimus. <p>[34].</p>
Vinflunina	<ul style="list-style-type: none"> - Infección grave actual o reciente. - Recuento de neutrófilos < 1.500/mm³ en la primera administración, o < 1.000/mm³ en administraciones posteriores. - Plaquetas < 100.000/mm³. <p>[49].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores (ritonavir, ketoconazol, itraconazol y zumo de pomelo) o inductores (rifampicina) potentes del citocromo CYP3A4. <p>[49].</p>

Efectos adversos

Estos alcaloides presentan un elevado número de **efectos adversos** [33,35,37]. Por el hecho de ser citotóxicos esto es de esperar, siendo las manifestaciones más frecuentes:

- Esterilidad en el hombre y menopausia en la mujer.
- Aumento del riesgo de adquirir infecciones.
- Hematológicos: Depresión medular, neutropenia, anemia y trombocitopenia.
- Digestivos: Náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y epigástrico, íleo paralítico, faringitis, estomatitis, enterocolitis hemorrágica, hemorragia rectal.
- Dermatológicos: Alopecia leve, dermatitis.
- Neurológicos: Parestesias, pérdida de los reflejos tendinosos profundos,

neuritis periférica, disfunción autonómica, depresión, cefalea, convulsiones.

- Cardiovasculares: Hipertensión, casos inesperados de infartos de miocardio.
- Dolor mandibular, dolor óseo, dolor en la zona del tumor.
- Hiperuricemia y en alguna ocasión secreción inadecuada de ADH.
- Fiebre.

10. CONCLUSIONES

1. Los géneros *Vinca* y *Catharanthus*, que pertenecen a la familia *Apocynaceae*, tienen especies ampliamente distribuidas por todo el mundo ya que se han naturalizado y cultivado profusamente. El género *Vinca* incluye entre 5 y 7 especies y *Catharanthus* 7. Las de mayor interés farmacológico y medicinal son *Vinca minor* y *Catharanthus roseus*.

En Canarias hay 2 especies introducidas y naturalizadas en algunas islas: *Catharanthus roseus* y *Vinca major*.

2. El uso más tradicional de las Vincas, a parte del ornamental, ha sido para tratar diarreas e inflamaciones del intestino, contra el estreñimiento, como aperitivo, como antidiabético, para desarreglos menstruales, como antiinflamatorio, analgésico, cicatrizante, para alteraciones de las vías genitourinarias, para retirar la leche materna (galactófugo) y por su actividad odontológica. El éxito de los cultivos de estas plantas se debe a su fácil propagación, resistencia y largo período de floración.

3. Los alcaloides, en su mayoría indólicos, son las sustancias responsables de la actividad de estas plantas. Se han aislado hasta el presente más de 150 diferentes, entre ellos: vinblastina, vincristina, vincamina, reserpina, ajmalicina, etc. Y se han desarrollado otros semisintéticos como vindesina, vinorelbina y vinflunina.

Destacan sus propiedades citotóxicas y anticancerígenas, efectivas frente a diferentes procesos tumorales como leucemias, mielomas, cáncer de mama, de pulmón, de hígado, linfosarcomas, melanomas, etc.

Algunos de estos alcaloides tienen también propiedades hipotensoras, nootrópicas y antimicrobianas. La vincamina es un buen oxigenador cerebral.

4. Hay un gran interés actual por la búsqueda de recursos naturales y por la posibilidad de obtener medicamentos de ellos. En este sentido, las tecnologías ómicas han impulsado el rápido progreso en descifrar el secreto de la biosíntesis de estricoidina, el precursor central que abre rutas biosintéticas a numerosos alcaloides indólicos.

5. En la medicina actual se emplean varios fármacos que contienen los principios activos, o derivados semisintéticos, obtenidos de las especies *Vinca minor*, *Catharanthus roseus* y en menor medida de *Vinca herbacea*. Los alcaloides de estas plantas, por sus efectos citotóxicos, tienen una alta toxicidad y presentan numerosas contraindicaciones y efectos adversos. Los tratamientos por tanto deben estar indicados y regulados por especialistas, porque pueden complicar las patologías a resolver.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Berdonces i Serra J L. Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales. Ed. Tikal. Barcelona. 2002.
- (2) Sharma P, Marchanda R, Goswami R, Chawla S. Environmental concerns and sustainable development. Ed. Springer, 1ª ed. 2020. ISBN 981-1-363-579. Vol. 2: Biodiversity and therapeutic potencial of medicinal plants: 27-44.
- (3) Mabberley D J. The Plant-Book. A portable dictionary of the higher plants. Cambridge University Press. 1993.
- (4) Heywood V H. Las plantas con flores. Barcelona. Ed. Reverté S.A.1985.
- (5) Talavera S, Andrés C, Arista M, Fernández Piedra M P, Gallego M J, Ortiz P L, Romero Zarco C et al. Castroviejo S (coord.). *Flora Iberica*. Real Jardín Botánico, CSIC. 2012; vol. XI: 102-109.
- (6) Tutin T G, Heywood V H, Burges N A, Moore D M, Valentine D H, Walters S M & Webb D A. *Flora Europaea* vol. 3: Diapensiaceae to Myoporaceae. Ed. Cambridge University Press. 1972.
- (7) Díaz Torres A y Herrera Arteaga J R. La Química y las Plantas. Historia de una fructífera relación. Ed. Turquesa. Santa Cruz de Tenerife. ISBN 978-84-15877-11-0. 2015.
- (8) Banco de Datos de Biodiversidad de Canarias (biocan). Gobierno de Canarias. Disponibilidad: acceso libre *online*.
- (9) Acebes Ginovés J R y Colbs. Pteridophyta, Spermatophyta. En: *Lista de especies silvestres de Canarias: Hongos, plantas y animales terrestres*. 2009. Gobierno de Canarias. 2010; pp.119-172.
- (10) Stevens P F. Angiosperm Phylogeny Website. Versión 14, 2017. Disponible en: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
- (11) Sitte PW, Weiler EW, Kadereit J W, Bresinsky A, Körner C (eds.). *Strasburger Tratado de Botánica*. Ed. Omega (35ª). Barcelona. 2004.
- (12) Font Quer P. *Plantas Medicinales. El Dioscórides renovado*. Ed. Labor. Barcelona. ISBN 84-335-6151-0. 1981.
- (13) Laguna, A. *Acerca de la Materia Medicinal y de los venenos mortíferos. Dioscórides ed. 1566*. Madrid. 1983.)
- (14) Pérez de Paz P L y Hernández Padrón C E. *Plantas medicinales o útiles en la flora canaria*. Ed. Lemus. La Laguna. ISBN 84-87973-12-4. 1999.
- (15) Izco J, Barreno E, Brugués M, Costa M, Devesa J, Fernández F *et al*. *Botánica*, 2ª ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid. 2005.
- (16) Stone K. *Vinca major, V. minor* [Internet]. United States Department of Agriculture. 2009. Disponible en: <https://www.fs.fed.us/database/feis/plants/vine/vinspp/all.html>
- (17) *Vinca minor* [Internet]. *Revista de Flores, Plantas, Jardinería, Paisajismo y Medio ambiente*. 2017. Disponible en: <https://www.floresyplantas.net/vinca-minor/>
- (18) *Plantas Medicinales-Especies y Propiedades: Vincapervinca (Vinca minor)* [Internet]. Disponible en:

<https://natureduca.com/plantas-medicinales-especies-y-propiedades-vincapervinca-vinca-minor.php>

- (19) Ampié Dávila A, Rojas Corrales M, Catro Castillo O. Evaluación de alcaloides indólicos en *Catharanthus roseus* con potencial farmacológico como anticancerígeno y antihipertensivo. Universidad de Iberoamérica. 2018.
- (20) Loyola Vargas V, Sánchez-Iturbe P, Canto-Canché B, Gutiérrez Pacheco L, Galaz-Ávalos R, Moreno-Valenzuela O. Biosíntesis de los alcaloides indólicos. Una revisión crítica. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 2004; 48: 67-95.
- (21) Vinca minor, una planta con muchas propiedades - Agromática [Internet]. Disponible en:
<https://www.agromatica.es/vinca-minor-una-planta-con-muchas-propiedades/>
- (22) Reserpina: MedlinePlus medicinas [Internet]. Medlineplus.gov. 2019. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601107-es.html>
- (23) Unidad Temática VI: Principios activos derivados de aminoácidos [Internet]. Studocu. 2017. Disponible en:
<https://www.studocu.com/es/document/universidad-de-alcala/botanica-farmaceutica-y-farmacognosia/apuntes/tema-13-apuntes-tema-13/3973581/view>
- (24) Remedios con vincapervinca o vinca para diabetes y más [Internet]. Remedios caseros y naturales - Remedios populares. Disponible en:
<https://www.remediospopulares.com/vincapervinca.html>
- (25) Llopart Carles N. Las plantas medicinales como fuente de compuestos antineoplásicos. Facultad de Farmacia Universidad Complutense. 2016.
- (26) Vega-Ávila E, Velasco-Lezama R, Jiménez-Estrada M. Las plantas como fuente de compuestos antineoplásicos. Revisión. *Bioquímica.* 2006; 31(3):97-111.
- (27) Acosta de la Luz L, Rodríguez Ferradá C. Instructivo técnico para el cultivo de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. Vicaria. *Rev. Cubana Plant. Med.* 2002 (2).
- (28) Muñoz Cendales D, Cuca Suárez L. Compuestos Citotóxicos De Origen Vegetal Y Su Relación Con Proteínas Inhibidoras De Apoptosis (IAP). *Revista Colombiana De Cancerología.* 2016; 20 (3): 124-34.
- (29) *Catharantus roseus* "Isabelita" [Internet]. Página web de jardinbotanico. Disponible en:
<https://jardinbotanicoffybb.jimdofree.com/clasificación-por-nombre-cient%C3%ADfico/catharantus-roseus/>
- (30) Vincristina [Internet]. Vademecum.es. 2016. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-vincristina-L01CA02>
- (31) Vinblastina [Internet]. Vademecum.es. 2016. Disponible en:

- <https://www.vademecum.es/principios-activos-vinblastina-L01CA01>
- (32) Dirchwolf P, Schroeder M. Establecimiento de un método de propagación vegetativa para *Catharanthus roseus* (L.). *Rev. Cubana Plant. Med.* 2015;19(2):200-211.
- (33) Vindesina [Internet]. Vademecum.es. 2015. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-vindesina-L01CA03>
- (34) Vinorelbina [Internet]. Vademecum.es. 2016. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-vinorelbina-L01CA04>
- (35) Vinflunina [Internet]. Vademecum.es. 2015. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-vinflunina-L01CA05>
- (36) Hospital Universitario la fe. Servicio de farmacia. Vinflunina ditartrato Javlor® / Pierre Fabre Iberica, S.A. 2011.
- (37) Castro Núñez I, Echarri Arrieta E, Ferriols Lisart F, García Silva A, Martínez Cutillas J, Oliveras Arenas M et al. Medicamentos citostáticos. 4th ed. Barcelona. 2006.
- (38) Nootrópicos y actividad cerebral. Información para profesionales [Internet]. Disponible en:
<https://www.farmaciaserra.com/blog/nootropicos-profesionales.html>
- (39) Prospecto Vinpocetina Covex 5 mg Comprimidos [Internet]. Cima.aemps.es. 2011. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61827/P_61827.html
- (40) Vincamina + piracetam [Internet]. Vademecum.es. 2018. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-vincamina+%2B+piracetam-c04ax+p1>
- (41) Grujic S, Radojevic I, Vasic S, Comic L, Topuzovic M. Antimicrobial activity and some phytochemical analysis of two extracts *Vinca minor* L. *Kragujevac J. Sci.* 2014 (36):145-154.
- (42) Propiedades anticancerígenas de la vinca [Internet]. ECOticias. Disponible en:
<https://www.ecoticias.com/eco-america/129907/Propiedades-anticancerigenas-vinca>
- (43) Alfonso Molina A. Trabajo de fin de grado. La influencia del estrés abiótico en la síntesis de metabolitos secundarios de plantas medicinales. Universidad de La Laguna; 2018.
- (44) Febrer J, Rosellones G, Dobón M, Estrada F, Arizo R, Bueno J et al. Inventario de plantas medicinales de uso popular en la ciudad de Valencia [Internet]. 2001. Disponible en:
<https://www.uv.es/medciensoc/num2/inventario.html>
- (45) Vinca rosea. Tusplantasmedicinales.com [Internet]. Disponible en:
<https://www.tusplantasmedicinales.com/vinca-rosea/>
- (46) Kuboyama T, Yokoshima S, Tokuyama H, Fukuyama T. Stereocontrolled total synthesis of (+)-vincristine. *PNAS.* 2004; 101 (33):11966-11970.

- (47) Miyazaki T, Yokoshima S, Simizu S, Osada H, Tokuyama H, Fukuyama T. Synthesis of (+)-Vinblastine and Its Analogues. *Organic Letters*. 2007; 9 (23):4737-4740.
- (48) Vincamina [Internet]. Vademecum.es. 2015. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-vincamina-c04ax07>
- (49) FICHA TÉCNICA Javlor 25 mg/ ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Cima.aemps.es. 2014. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/09550005/09550005_p.pdf
- (50) Dugé de Bernoville T, Clastre M, Besseau S, Oudin A, Burlat V, Glevarec G et al. Phytochemical genomics of the Madagascar periwinkle: Unravelling the last twists of the alkaloid engine. *Phytochemistry*. 2014; 113:9-23.
- (51) Hierba doncella BIO - Acúfenos & Memoria Tintura madre Vinca minor 50 ml – Herbiolys - Louis-herboristería.com [Internet]. Disponible en:
https://www.louis-herboristeria.com/es/2712-hierba-doncella-bio-acufenos-memoria-tintura-madre-vinca-minor-50-ml-herbiolys-3700550511786.html?content_only=1
- (52) Ayensu E. Importancia de las plantas medicinales [Internet]. Disponible en:
<http://www.fao.org/3/q1460s/q1460s01.htm>
- (53) Taher Z, Agouillal F, J.R L, Marof A, Dailin D, Nurjayadi M et al. Anticancer Molecules from *Catharanthus roseus*. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2019; 30 (3):147-156.